



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DA INFORMAÇÃO SOBRE INTERAÇÕES DE
MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA NOS
RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DOS MEDICAMENTOS**

Trabalho submetido por

Ana Rita Martins Duarte

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

setembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DA INFORMAÇÃO SOBRE INTERAÇÕES DE
MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA NOS
RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DOS MEDICAMENTOS**

Trabalho submetido por

Ana Rita Martins Duarte

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Prof. Doutora Mara Pereira Guerreiro

setembro de 2017

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais, *Ana* e *Vitor*, pelo apoio incondicional, pelo esforço e dedicação. Obrigada por tornarem possível a realização deste sonho, e principalmente pela determinação e força de vontade que sempre me inculcaram. Obrigada ainda por acreditarem em mim, mesmo nos momentos que eu dizia que não era possível.

Aos meus queridos avós, *Ana Maria*, *José Maria* e *Donzelina*, por todas as palavras, apoio, preocupação e carinho, mas acima de tudo obrigada por tornarem possível a concretização deste percurso académico.

Ao meu irmão, *Rafael*, por estar sempre lá, pela paciência e por todo o apoio dado ao longo destes anos.

Ao *Miguel*, por toda a paciência, todo o apoio, amor e compreensão. Obrigada por estares presente em todos os momentos, por toda a força que me deste ao longo deste percurso e por acreditares sempre em mim.

Aos eternos companheiros de faculdade, que ficarão para toda a vida: *Beatriz*, *Francisco*, *Joana* e *Rita*. Obrigada por partilharmos estes anos juntos.

Aos de sempre: *Bruno*, *Inês*, *João* e *Lara*. Obrigada pela amizade, pelos conselhos, pela ajuda, pela paciência e por todo o apoio.

À amiga de todos os tempos, *Margarida*, pela amizade, pelos conselhos e pelo apoio dado ao longo destes anos todos.

À minha orientadora, *Professora Doutora Mara Pereira Guerreiro*, obrigada por toda a ajuda, conselhos e toda a disponibilidade prestada durante a realização desta monografia.

Agradeço também o valioso contributo da *Professora Doutora Carla Nunes* no desenho do estudo, bem como na análise e interpretação dos dados.

Cada um de vocês contribuiu de alguma forma para eu chegar até aqui,

A todos um ENORME OBRIGADA, por tudo!

Resumo

A prática da automedicação é cada vez mais frequente. Apesar dos vários benefícios, esta prática apresenta riscos. Destacam-se ao longo dos últimos anos interações clinicamente relevantes entre medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos prescritos. O fornecimento de informações aos consumidores é considerado crítico para maximizar o uso seguro de MNSRM. Os MNSRM autorizados na União Europeia contêm um resumo de características do medicamento (RCM), que é considerado a base da informação para os profissionais de saúde.

O objetivo deste estudo foi avaliar a informação sobre interações medicamentosas contida nos RCM de MNSRM e MNSRM-EF com efeito sistémico autorizados em Portugal.

Foram identificados 525 MNSRM e 14 MNSRM-EF autorizados com efeito sistémico, em janeiro de 2017 e dezembro de 2016, respetivamente. Foi selecionado o RCM mais recente para cada substância ativa, resultando em 146 RCM de MNSRM e quatro de MNSRM-EF. O cumprimento das orientações da CE referentes à secção 4.5 foi operacionalizado em 12 critérios, sendo atribuído a cada critério uma pontuação com três níveis (incumprimento, cumprimento parcial ou total) e foi calculada uma pontuação para medir o cumprimento das orientações da CE.

Observaram-se 957 pares de interação, em ambas as categorias, sendo descritas mais frequentemente as interações de precaução (361 pares/60 RCM), seguidas de uso concomitante não recomendado (107 pares/34 RCM) e uso concomitante contraindicado (50 pares/23 RCM). A média da pontuação total normalizada foi 25,8% (DP 20,7%) e 30,2% (DP 18,9%), para MNSRM e MNSRM-EF, respetivamente.

Os RCM descreveram um número significativo de interações com relevância clínica, contudo, muitos pares de interação são de relevância clínica duvidosa, pois não resultam em recomendações sobre o uso de medicamentos. Os RCM apresentaram pouca conformidade com as orientações da CE, refletindo-se em deficiências de informação que podem restringir a utilidade do RCM.

Palavras-chave: Interações medicamentosas, MNSRM, Automedicação, RCM.

Abstract

The practice of self-medication is becoming more frequent. Despite the many benefits, this practice has risks. Literature published over the last decades has highlighted clinically relevant interactions between non-prescription medicines (NPMs) and prescribed drugs. The provision of information to consumers is regarded as critical to maximise the safe use of NPMs. Authorised NPMs in the European Union have a summary of product characteristics (SmPCs), considered the basis of information for health professionals.

This study aimed to assess the information on drug interactions (DDIs) in SmPCs of NPMs (including NPMs provided exclusively by pharmacies – NPMs-EP) with systemic effect authorised in Portugal.

A total of 525 authorized NPM and 14 NPM-EP with systemic effect were identified in January 2017 and December 2016, respectively. The product with the most recent SmPC was selected for each drug ingredient or combination, yielding 146 SmPCs of NPM and 4 of NPM-EP for analysis. Compliance with EC guidelines pertaining to section 4.5 was operationalized into 12 criteria. A three-level score was assigned to each criterion (none, partial or full compliance), for measure compliance a score was calculated.

A total of 957 interaction pairs were described, interactions resulting in precautions were the most frequent (total of 361 interaction pairs, from 60 SmPCs), followed by concomitant use not recommended (107 interaction pairs, 34 SmPCs) and concomitant use contraindicated (50 interaction pairs, 23 SmPCs). The median normalized score was 25.8% (SD 20.7) for NPM and 30,2% (DP 18,9%) for NPM-EP.

SmPCs listed a significant number of DDIs with clinical relevance, which warrant attention when dispensing NPMs. However, many interaction pairs are of doubtful clinical relevance, as they do not result in recommendations on medicines use. Overall, SmPCs had a low compliance with EC guidance; this reflects information deficiencies that may curtail SmPCs usefulness.

Keywords: Drug interactions, OTC, Self-medication, SmPC.

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
Índice Geral.....	5
Índice de Figuras.....	6
Índice de Tabelas	7
Lista de Abreviaturas	9
I – Introdução.....	11
Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)	11
Automedicação	12
Interações medicamentosas.....	14
Papel do farmacêutico e segurança do doente	19
Resumo das Características do Medicamento.....	21
Objetivo.....	24
II – Métodos	25
Seleção dos RCM dos MNSRM autorizados em Portugal	25
Extração dos dados	27
Tratamento e análise dos dados	35
III – Resultados	37
Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	37
Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em Farmácia	54
IV – Discussão e Conclusão	59
Principais resultados	59
Discussão dos resultados em relação aos estudos publicados	61
Pontos fortes e limitações do presente trabalho.....	63
Implicações para a prática clínica e para a investigação.....	64
V – Bibliografia	67

Índice de Figuras

Figura 1 - Evolução da quota dos LVMNSRM vs. Farmácia (2005-2016).....	11
Figura 2 - Procedimento para seleção dos RCM de MNSRM.....	26
Figura 3 - Procedimento para seleção de RCM de MNSRM-EF.....	27
Figura 4 - Operacionalização da variável “Uso concomitante contraindicado”	30
Figura 5 - Operacionalização da variável “Uso concomitante não recomendado”	30
Figura 6 - Operacionalização da variável “Uso concomitante com precaução (incluindo ajuste de dose ou advertência)”	31
Figura 7 - Operacionalização da variável “Terminologia não padronizada, convertível nas outras categorias”	31
Figura 8 - Operacionalização da variável “Terminologia não padronizada não classificável”	32

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Critérios para classificação de terminologia não padronizada	29
Tabela 2 – Classificação ATC dos MNSRM analisados	37
Tabela 3 – Pares de fármacos cujo uso concomitante é contraindicado	38
Tabela 4 – Exemplo de pares de fármacos cujo uso concomitante não é recomendado	40
Tabela 5 – Exemplos de terminologia não padronizada não classificável.....	41
Tabela 6 – Cumprimento das orientações da CE referentes à secção 4.5 (RCM de MNSRM)	42
Tabela 7 – Exemplo referente à presença de dados in vitro quando as alterações afetam o uso do medicamento	43
Tabela 8 – Exemplos relativos à ordem pela qual vêm mencionadas as interações, quando existem mais do que dois tipos de interações descritos	43
Tabela 9 – Exemplos referentes à referência cruzada entre as secções 4.5 e 4.3, quando existem contraindicações	44
Tabela 10 – Exemplos referentes à explicação do mecanismo de ação quando existem contraindicações.....	45
Tabela 11 – Exemplos relativos à presença de informação adicional quando existem contraindicações.....	46
Tabela 12 – Exemplos referentes à referência cruzada entre as secções 4.5 e 4.4, quando existem interações não recomendadas	47
Tabela 13 – Exemplos referentes à explicação do mecanismo de ação quando existem interação não recomendadas	48
Tabela 14 – Exemplos relativos à presença de informação adicional quando existem interação com uso concomitante não recomendado.....	49
Tabela 15 – Exemplos referentes à referência cruzada entre as secções 4.5 e 4.2 ou 4.4, quando existem precauções.....	50
Tabela 16 – Exemplos referentes à explicação do mecanismo de ação quando existem precauções.....	51
Tabela 17 – Exemplos relativos à presença de informação adicional quando existem interações com precaução	52
Tabela 18 – Exemplos relativos à presença de informação sobre populações especiais	53
Tabela 19 – Classificação ATC dos MNSRM-EF	54

Tabela 20 – Exemplo de pares de fármacos cujo uso concomitante não é recomendado	55
Tabela 21 – Exemplos de terminologia não padronizada não classificável MNSRM-EF	56
Tabela 22– Cumprimento das orientações da CE referentes à secção 4.5 (RCM de MNSRM-EF)	57

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado
AINE – Anti-inflamatório não esteroide
ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*
AUC – Área sob a curva
CE – Comissão Europeia
CI - Contraindicações
DCI – Denominação Comum Internacional
EMA – Agência Europeia do Medicamento
FI – Folheto Informativo
iMAO – Inibidor da monoamina oxidase
INFARMED I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
ISRS – Inibidor seletivo da recaptação de serotonina
LVMNSRM – Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em Farmácia
N/A – Não aplicável
OMS – Organização Mundial de Saúde
RAM – Reação Adversa Medicamentosa
RCM – Resumo das Características do Medicamento

I – Introdução

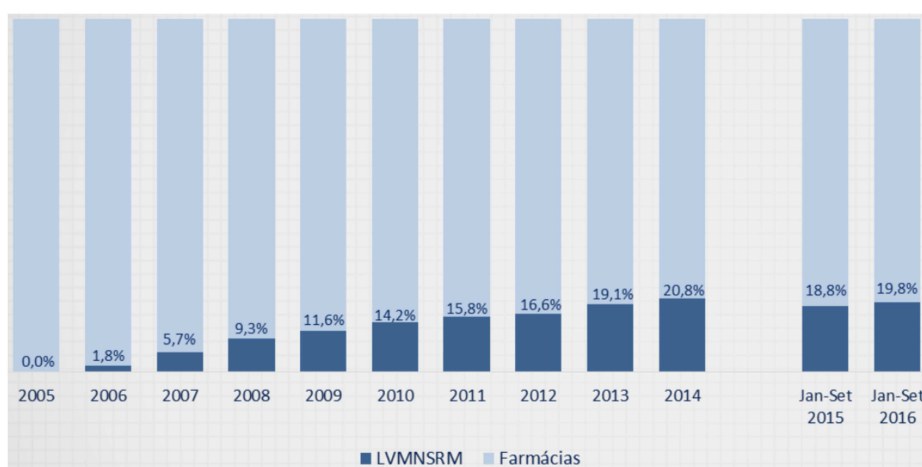
Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Segundo o Estatuto do Medicamento, os medicamentos em Portugal podem ser classificados, quanto à dispensa ao público, em dois grupos, os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) (Estatuto do Medicamento, 2006).

A classificação MSRM é atribuída a medicamentos que preencham alguns requisitos tais como: causar risco para a saúde do consumidor quando utilizados para fins terapêuticos, contenham substâncias ou combinações destas cujas reações adversas sejam necessárias aprofundar e quando estes se destinem a ser administrados por via parentérica. Os MNSRM são todos aqueles que não reúnem as condições acima mencionadas, isto é, as condições necessárias para serem classificados como MSRM (Estatuto do Medicamento, 2006). O Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho, acrescenta ainda quais as situações passíveis de automedicação (Despacho nº 17690/2007, 2007).

Desde 2005 passou a ser possível a comercialização de MNSRM fora das farmácias, em locais que respeitem os requisitos legais e regulamentares, sendo que estes espaços são designados Locais de Venda de MNSRM (LVMNSRM) (Decreto-Lei nº 134/2005, 2005). Ao longo dos últimos 11 anos, tem-se verificado um aumento substancial da venda de MNSRM fora das farmácias (Figura 1).

Figura 1 - Evolução da quota dos LVMNSRM vs. Farmácia (2005-2016)



Fonte: (Infarmed, 2016)

Com a publicação do Decreto-lei nº 128/2013, de 5 de outubro, surgiu uma subcategoria designada Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF). Esta subclassificação dos MNSRM é aplicável aos medicamentos cuja dispensa necessita da intervenção do farmacêutico e é dependente de protocolos de dispensa (Decreto-Lei n.º 128/2013, 2013).

Podem ser classificados como MNSRM-EF, os MSRM que estejam descritos na lista definida no anexo I do Regulamento aplicável (Deliberação nº 25/CD/2015, 2015); a reclassificação pode ser requerida pelo titular de autorização de introdução no mercado (AIM) ou por notificação do INFARMED ao titular. O titular da AIM pode solicitar a inclusão de uma DCI que não conste lista definida, sendo a situação avaliada casuisticamente (INFARMED, 2016).

Automedicação

A automedicação é definida como o uso de medicamentos pelos consumidores com objetivo de tratar sintomas autodiagnosticados, quer seja por sua iniciativa como por aconselhamento de amigos, familiares e/ou de profissionais de saúde. Esta prática reflete-se num problema comum que pode levar ao uso incorreto dos medicamentos (World Health Organization., 1998; World Health Organization, 2000).

Os MNSRM estão intimamente relacionados com a automedicação. O despacho nº 17690/2007 de 23 de julho define automedicação como *“a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”* e contempla uma lista de 66 situações suscetíveis desta prática (Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho).

Cruz *et al.* (2015) realizaram uma revisão sobre a prevalência da automedicação, focando quatro estudos efetuados em zonas urbanas e rurais de Portugal. Todos os estudos demonstraram que a automedicação é uma prática comum em Portugal, demonstrando também que a população portuguesa recorre ao farmacêutico para pedir informações adicionais ou para pedir aconselhamento sobre os MNSRM, assim como também recorre ao FI. Num dos estudos analisados por Cruz *et al.* verificou-se que 90,5% dos consumidores não estavam cientes, nem tinham conhecimento sobre os riscos associados à prática de automedicação. Todos os estudos analisados estão em concordância também com os estudos realizados a nível internacional, que referem a

automedicação como uma prática muito frequentemente utilizada (Cruz, Caramona, & Guerreiro, 2015).

O estudo realizado por Amaral e seus investigadores (2014) reforça e vai ao encontro dos resultados obtidos e analisados por Cruz *et al.*. Estes investigadores desenvolveram um estudo cujo objetivo foi avaliar a prevalência da automedicação em jovens e adultos da região centro de Portugal, no qual os dados foram extraídos através de inquéritos, respondidos *online*. Neste estudo, a prevalência de automedicação ao longo da vida dos inquiridos foi de 86,7% e nos últimos 6 meses, foi de 85,6%. Dos consumidores inquiridos neste estudo, 73,7% procuram esclarecimentos adicionais sobre os medicamentos, sendo que 52,7% procura informação do folheto informativo, 29,5% procura junto dos farmacêuticos, 16,1% junto do enfermeiro e 1,8% procura informação junto de amigos ou familiares. Neste estudo os medicamentos mais utilizados na prática de automedicação foram analgésicos (78,8%), anti-inflamatórios (54,5%) e antipiréticos (22,4%) (Amaral *et al.*, 2014).

A elevada prevalência desta prática está relacionada com múltiplos fatores, incluindo um desejo crescente de autonomia e controlo da própria saúde por parte dos consumidores. Experiências positivas anteriores, a falta de tempo, a falta de acesso aos serviços de saúde e o acesso facilitado aos MNSRM, com a abertura de LVMNSRM, são outros fatores que influenciam a prática da automedicação. Entre os benefícios da automedicação frequentemente citados estão incluídos a facilidade do acesso ao medicamento, a independência ao consumidor na gestão da sua saúde e a poupança de recursos médicos e do sistema de saúde (Bennadi, 2014; Ruiz, 2010).

Apesar dos benefícios descritos, esta prática também tem potenciais riscos, nomeadamente a seleção inadequada da terapêutica, com consequente uso incorreto devido à falta de conhecimento sobre o medicamento (contraindicações, interações, doses, posologias), que pode levar ao desenvolvimento de reações adversas (Bennadi, 2014; Bortolon, 2008; Ruiz, 2010).

Um outro risco associado à automedicação é o uso indevido, abuso e dependência de MNSRM. Por exemplo, um estudo realizado no Reino Unido verificou que 19,3% dos consumidores utilizavam MNSRM de forma indevida, ou seja, utilização do medicamento para uma indicação aprovada, mas de forma errada: 11,9% devido ao uso de doses superiores às recomendadas, 10,6% pelo uso mais frequente do que o recomendado e 10,6% pelo uso excessivamente prolongado. A prevalência de abuso (utilização com um fim não terapêutico) e de dependência (situação em que uma pessoa

precisa ou deseja usar um MNSRM e tem dificuldade em parar ou alterar voluntariamente o seu uso) dos MNSRM foi de 4,1% e 2%, respetivamente. Este estudo demonstrou também que a dependência está associada mais frequentemente ao uso de analgésicos (com ou sem codeína) e produtos nicotínicos (Fingleton, Watson, Duncan, & Matheson, 2016).

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas são definidas como uma alteração da resposta de um fármaco como resultado da administração concomitante ou uso prévio de outros fármacos. As interações podem resultar em respostas benéficas, em respostas sem qualquer relevância clínica ou em respostas que levem ao comprometimento da efetividade terapêutica, podendo até mesmo levar a toxicidade. (Kawano, Régis, Pereira, Ueta, & De Freitas, 2006; Monteiro, Marques, & Ribeiro, 2007; Okuno, Cintra, Vancini-Campanharo, & Batista, 2013)

Como resultado de uma interação medicamentosa podem surgir efeitos sinérgicos, quando o efeito terapêutico isolado de cada medicamento é potenciado pelo uso concomitante de dois ou mais fármacos ou surgir efeitos antagónicos, quando o efeito terapêutico é reduzido pela administração conjunta de fármacos (Kawano *et al.*, 2006).

As interações medicamentosas podem ser classificadas em três grupos: farmacocinéticas, farmacodinâmicas e farmacêuticas (Aronson, 2004; Hoefler & Wannmacher, 2010; Kawano *et al.*, 2006; Monteiro *et al.*, 2007).

As interações farmacocinéticas são interações que resultam em alterações de absorção, distribuição, metabolização ou excreção de fármacos. Desta forma, este tipo de interação está associado a alterações nas concentrações plasmáticas, área sob a curva (AUC), início de ação e tempo de semi-vida do fármaco, que consequentemente pode levar a modificações da resposta clínica (Hoefler & Wannmacher, 2010; Kawano *et al.*, 2006; Monteiro *et al.*, 2007).

As interações farmacodinâmicas ocorrem quando um fármaco provoca alteração do efeito farmacológico de outro fármaco, quando administrados concomitantemente. Estas interações podem resultar em efeitos sinérgicos ou antagónicos e podem ocorrer a nível celular ou a nível de processos fisiológicos, que consequentemente levam à alteração da resposta farmacológica (Hoefler & Wannmacher, 2010; Kawano *et al.*, 2006; Monteiro *et al.*, 2007).

As interações medicamentosas envolvendo MNSRM, acarretam vários riscos, nomeadamente quando relacionadas com medicamentos prescritos. Contudo este facto já é conhecido há várias décadas. A maioria dos estudos diz respeito ao processo de uso do medicamento, caracterizando as interações em termos quantitativos e qualitativos.

Um estudo desenvolvido na Finlândia teve como objetivo analisar a frequência de utilização dos MNSRM e as potenciais interações que podem ocorrer entre os MNSRM e os medicamentos prescritos. Os dados foram obtidos através de entrevistas feitas à população sobre os cuidados de saúde. Recorreram ao sistema de classificação de interações “*Swedish Drug Compendium FASS 1997*”, de forma a identificar os MNSRM com potencial de ocorrer alguma interação com relevância clínica. Este estudo verificou que 4% dos consumidores que utilizavam MNSRM tinham administrado combinações medicamentosas (MNSRM + medicamentos prescritos) com potencial para o desenvolvimento de interações clinicamente significativas. As interações foram mais frequentemente descritas para o ibuprofeno (10%) e para o ácido acetilsalicílico (6%) (Sihvo, Klaukka, Martikainen, & Hemminki, 2000).

A investigação feita por Yoon e Schaffer (2006) teve como objetivo descrever as interações medicamentosas com potencial risco de desenvolver consequências com relevância clínica. A informação foi extraída através de dois estudos, nos quais os participantes identificaram um ou mais problemas de saúde, contidos numa listagem. De seguida, os participantes referiram todos os MNSRM e produtos naturais utilizados para tratar esse problema de saúde específico. A amostra total deste estudo foi de 58 participantes, do sexo feminino. As interações com implicações clínicas foram identificadas com recurso ao programa online “*Clinical Pharmacology Drug Interactions 2005*”. De acordo com este programa, as interações são classificadas como risco muito alto, alto, moderado ou baixo. Assim sendo, as interações classificadas com risco muito alto e alto devem ser sempre evitadas, uma vez que têm elevado potencial de causar danos na maioria dos casos, enquanto que as interações de risco moderado exigem apenas monitorização e possível ajuste de dose. Neste estudo registaram-se 56 interações medicamentosas de alto risco, onde 48,2% das interações envolviam medicamentos prescritos pelo médico e MNSRM; das 80 interações medicamentosas de risco moderado, cerca de 43,8% estavam relacionadas com o uso de medicamentos prescritos pelo médico e MNSRM. (Yoon & Schaffer, 2006).

Intermitte e colaboradores (2007) desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar a prevalência de potenciais interações entre medicamentos prescritos pelo médico e

MNSRM e o conhecimento dos doentes sobre essas interações. Os autores recolheram os dados em 14 farmácias comunitárias na região de Basileia, Suíça, através de entrevistas presenciais e entrevistas telefónicas. O estudo incidiu sobre interações com relevância clínica entre os medicamentos prescritos e MNSRM, mas que podem ser corrigidas através de ajustes posológicos, monitorização da terapêutica ou seleção de tratamento alternativo. Foi utilizada a base de dados *Pharmavista*, que para classifica as interações em graves (a interação pode ser fatal para o consumidor ou pode causar danos permanentes no mesmo), moderadas (a interação induz problemas terapêuticos, mas com monitorização adicional o consumidor pode administrar essa combinação), menores (a interação pode causar apenas um aumento ou diminuição dos efeitos terapêuticos) e insignificantes (ocorre quando não são necessários quaisquer ajustes de terapêutica e os efeitos clínicos são limitados); podem ainda ser designadas como especificações externas (a interação apenas é descritas em casos particulares, não sendo claro quais as suas consequências clínicas). Neste estudo verificou-se que 14,4% dos consumidores adquiriam na farmácia pelo menos um MNSRM que poderia originar uma interação com relevância clínica; 15,9% dos consumidores habituais, foram expostos a uma potencial interação entre MSR e MNSRM. Dos consumidores entrevistados mais de 50% não estava ciente de potenciais interações entre a medicação prescrita pelo médico e os MNSRM adquiridos para automedicação e não tinham recebido qualquer informação sobre as mesmas (Indermitte, Reber, Beutler, Bruppacher, & Hersberger, 2007).

Um estudo com o objetivo de avaliar a automedicação de doentes idosas atendidas em consulta farmacêutica, no Hospital da Universidade Católica de Brasília, observou que 26% das doentes recorriam à prática da automedicação sem qualquer tipo de orientação profissional. Neste estudo, de forma a analisar as interações medicamentosas, os investigadores recorreram à lista de interações potencialmente severas da OMS. Verificou-se que das interações medicamentosas que envolviam medicamentos sem prescrição, dez medicamentos provocavam interações com elevada relevância clínica. Tendo como base os critérios da OMS, observou-se que cinco destas interações podem ser consideradas como potencialmente graves, independentemente da idade do consumidor (Bortolon, 2008).

Olesen *et al.* (2013) desenvolveu um estudo, que teve como objetivo avaliar a origem de possíveis interações prejudiciais em idosos, os quais tinham ausência de informação sobre MNSRM no registo de prescrição *online* dinamarquês. A amostra deste estudo foi constituída por indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos e contou com 309 participantes. Os dados foram recolhidos através de entrevistas realizadas por farmacêuticos, na casa dos participantes. As informações relativas aos MNSRM e as possíveis interações com medicamentos prescritos foram processadas pela base de dados nacional dinamarquesa de interações medicamentosas “*Danish National Drug Interaction Database*”. Esta base de dados classifica as interações como interações a evitar, interações que podem ser usadas com certas precauções e/ou interações que podem ser usadas. Para as interações descritas de medicamentos que não constavam na base de dados acima referida, os autores recorrem ao *Thomson Micromedex*. No total foram registados 1735 medicamentos pelos farmacêuticos durante as entrevistas. Destes, 33% eram MNSRM que não estavam contidos no registo de prescrição *online*. Foram identificadas 166 interações, sendo que 93% diziam respeito a interações em MNSRM e medicamentos prescritos e 7% diziam respeito a interações entre dois MNSRM. Das interações descritas entre MNSRM e medicamentos prescritos, 18% das interações foram categorizadas como “pode ser usado com certas precauções” e 82% foram categorizadas como “pode ser usada”. Observou-se também que 50% dos consumidores que administraram MNSRM foram expostos a possíveis interações com relevância clínica (Olesen, Harbig, Barat, & Damsgaard, 2013).

O estudo realizado por Gavronski e Volmer (2014), teve como principais objetivos verificar com que frequência e para que condições os MNSRM e os medicamentos prescritos são usados simultaneamente e discutir possíveis riscos que podem surgir dessas combinações terapêuticas. Os dados para estudo foram extraídos através de questionários realizados a consumidores de áreas urbanas e rurais da Estónia, entre 2010 e 2012. Dos 712 participantes entrevistados, 50,4% revelaram ter associado MNSRM e medicamentos prescritos, durante a realização da investigação. Este estudo revelou ainda que 37,1% dos doentes com pelo menos uma doença crónica, relataram ter usado simultaneamente MNSRM e medicamentos prescritos, durante as quatro semanas anteriores à investigação. Considerando as doenças crónicas descritas e os MNSRM mais utilizados, poderiam ser encontradas interações medicamentosas entre essas associações medicamentosas, contudo este estudo não permitiu determinar

especificamente quais as interações entre MNSRM e os medicamentos prescritos (Gavronski & Volmer, 2014).

Kloosterboer e seus investigadores (2015) desenvolveram um estudo com o objetivo de identificar lacunas no conhecimento dos consumidores e quais as suas preocupações, de forma a que seja possível transmitir da melhor forma as informações sobre medicamentos aos consumidores e melhorar o uso dos mesmos. Neste estudo foram analisadas as consultas relacionadas com MNSRM utilizados para a tosse e constipações, de consumidores que contataram um centro de atendimento nacional australiano. Das 5503 consultas analisadas, a pergunta feita com mais frequência foi sobre possíveis interações medicamentosas (29%). Do total de chamadas relacionadas com interações medicamentosas, 248 foram analisadas por dois farmacêuticos, de forma a identificar interações potencialmente relevantes, destas foram identificadas interações clinicamente relevantes em 20,2% das consultas. O facto de a questão feita mais frequentemente ser relacionada com interações medicamentosas demonstra que os consumidores reconhecem a possibilidade de existir interações medicamentosas entre os MNSRM utilizados para a tosse e constipação e os seus medicamentos habituais (Kloosterboer *et al.*, 2015).

Como já referido anteriormente, as interações entre MNSRM e/ou medicamentos prescritos podem levar a resultados clínicos negativos e consequentemente, podem levar a internamentos hospitalares (Schmiedl *et al.*, 2014).

O estudo desenvolvido por Asseray *et al.* (2013) teve como objetivo determinar a frequência e gravidade de RAM associadas à automedicação, entre os consumidores admitidos nas urgências de 11 hospitais académicos franceses. Esta investigação incluiu 3027 consumidores, dos quais 84,4% revelaram recorrer à automedicação, sendo os MNSRM os mais utilizados (50,5%) nesta prática. Dos consumidores analisados, 296 (9,78%) apresentaram RAM, dos quais 52 (1,72%) estavam associadas à prática da automedicação. Os casos relacionados com a automedicação incluíram o uso de medicamentos prescritos (n=19), MNSRM (n=17), descontinuação de tratamento (n=14) e interações entre MNSRM e medicamentos prescritos (n=2). Este estudo mostrou ainda que a automedicação representa 1-2% dos consumidores que recorrem ao serviço de urgência devido a RAM (Asseray *et al.*, 2013).

Schmiedl *et al.* (2014) realizou uma investigação de forma a analisar as reações adversas que levaram a internamentos hospitalares e que estão relacionadas com a prática de automedicação. Este estudo de observação multicêntrico, abrangeu uma área hospitalar, na Alemanha, com aproximadamente 500,000 habitantes. Verificou-se que dos 6887 consumidores com RAM, 3,9% estavam associadas à automedicação, desses 53,8% consumidores tiveram reações adversas devido ao uso de MNSRM. Em 38,3% dos consumidores com RAM devido a automedicação, ocorreu uma interação medicamentosa relevante entre os MNSRM e os medicamentos prescritos, sendo mais frequentemente descrita a interação entre a toma concomitante de ácido acetilsalicílico (MNSRM) e diclofenac (medicamento prescrito) (Schmiedl *et al.*, 2014).

Segundo vários investigadores a automedicação ocorre mais frequentemente com os grupos terapêuticos de medicamentos analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatórios, medicamentos de utilização nasal, medicamentos que atuam no trato gastrointestinal e medicamentos para o sistema cardiovascular e antialérgicos, reforçando os resultados obtidos na investigação que Schmiedl *et al.* realizou. (Bennadi, 2014; Bortolon, 2008; Cruz *et al.*, 2015; Jain, Malvi, & Purviya, 2011).

Papel do farmacêutico e segurança do doente

O consumo de MNSRM é cada vez mais recorrente e apesar de estes terem uma classificação suscetível de serem seguros e não acarretarem consequências com a sua utilização isto nem sempre se verifica. Desta forma a sua utilização deve ser tida em conta como uma responsabilidade partilhada pelos doentes, profissionais de saúde, autoridades competentes e a indústria farmacêutica (Fernandes, Palma, Frazão, & Monteiro, 2010; Gonçalves, Marcelo, Vilão, Silva, & Martins, 2016).

A prática da automedicação constitui um fator de risco para problemas relacionados com medicamentos. O uso de MNSRM tem aumentado significativamente, contudo os consumidores não compreendem completamente os riscos que acompanham o seu uso de forma não responsável, tais como, o uso prolongado, doses erradas, possíveis efeitos adversos, assim como possíveis interações medicamentosas (Bortolon, 2008; Gavronski & Volmer, 2014; Indermitte *et al.*, 2007)

Os doentes que tem doenças crónicas e que recorrem à automedicação, associam regularmente medicamentos prescritos pelo médico e os MNSRM, pelo que devem ter especial atenção uma vez que podem ver os efeitos terapêuticos habituais serem alterados. Desta forma, é imprescindível que os doentes sejam constantemente avisados

pelos profissionais de saúde dos riscos que acarreta a prática da automedicação (Gavronski & Volmer, 2014).

Assim, antes de se considerar a automedicação e o uso de MNSRM como um método seguro, é essencial que os profissionais de saúde tenham em conta a realidade do risco associado a essa prática. Particularmente para os MNSRM, tanto os farmacêuticos como os outros profissionais de saúde, desempenham um papel essencial na redução dos efeitos adversos e das interações medicamentosas relacionadas com o seu uso (Asseray *et al.*, 2013; Schmiedl *et al.*, 2014).

Segundo as Boas Práticas Farmacêuticas para Farmácia Comunitária: “*a cedência de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos. Na cedência de medicamentos o farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objetivo de **identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos** (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação.*” (Ordem dos Farmacêuticos, 2009).

Quando falamos em automedicação e uso de MNSRM, torna-se imperativo a relação entre o farmacêutico e o consumidor, visto que nestas situações o consumidor pretende resolver e gerir um problema de saúde de forma autónoma sem qualquer intervenção de profissionais de saúde. Desta forma, a relação estabelecida entre o consumidor e o farmacêutico não passa apenas pela promoção da adesão à terapêutica, mas passa principalmente pelo aconselhamento adequado, transmitindo a informação necessária para que os consumidores possam fazer escolhas informadas (Silva, Naves, & Vidal, 2008).

Num estudo desenvolvido em 23 farmácias comunitárias, foram submetidos a uma consulta farmacêutica 745 consumidores que pretendiam adquirir MNSRM. As consultas farmacêuticas tiveram como efeito a alteração da opção de compra a 42,6% dos consumidores, desta forma foram prevenidos 7,1% potenciais resultados negativos da medicação, tais como reações adversas, interações e/ou duplicação da terapêutica. Assim, este estudo demonstrou que a intervenção do farmacêutico pode influenciar de forma positiva a escolha dos consumidores (Sclar, Robison, & Skaer, 1996).

Conforme foi demonstrado em diversos estudos, os consumidores procuram frequentemente informação adicional junto do farmacêutico, e também junto do FI, de forma a puderem fazer escolhas racionais e conscientes (Amaral *et al.*, 2014; Cruz *et al.*, 2015; Kloosterboer *et al.*, 2015). Assim o farmacêutico assume a responsabilidade de transmitir todas as informações essenciais sobre o medicamento que está a dispensar, de forma a garantir um uso correto e responsável. Para que a informação transmitida pelos profissionais de saúde seja a correta e adequada, é indispensável que o medicamento em questão tenha um RCM redigido de forma clara e objetiva e estruturado de acordo com as orientações da Comissão Europeia, uma vez que se trata do documento legal do medicamento (European Commision, 2009; World Health Organization., 1998).

Resumo das Características do Medicamento

O Resumo das Características do Medicamentos (RCM) é um dos componentes da informação sobre medicamentos no âmbito do sistema europeu de avaliação e supervisão de medicamentos. Além do RCM, fazem parte desta informação o folheto informativo (FI) e a rotulagem no acondicionamento primário e secundário. O RCM é a base de informação para os profissionais de saúde sobre o uso seguro e eficaz do medicamento. O FI é desenvolvido com base no RCM e contém informação mais simplificada, destinada ao consumidor (European Commision, 2009).

O RCM é um dos elementos do pedido de AIM, devendo ser redigido de acordo com as orientações dispostas no volume 2C da *Eudralex*¹ (European Commision, 2009). Estabelece a posição acordada para o medicamento, tal como decidido durante o processo de avaliação do pedido de AIM. Desta forma, o seu conteúdo não pode ser alterado sem aprovação pela autoridade competente.

O RCM inclui a informação clínica necessária ao uso do medicamento, como indicações terapêuticas, posologia, precauções, contraindicações, interações, reações adversas, uso em condições especiais (ex. grávidas, lactentes, crianças), resumindo também os dados clínicos, as propriedades farmacológicas e os dados pré-clínico. (European Commision, 2009).

¹ Conjunto de normas que regulamentam os medicamentos na União Europeia, organizadas em vários volumes.

As orientações da CE tecem algumas considerações gerais sobre o RCM, nomeadamente ser redigido em linguagem clara e concisa e ser composto, em cada secção, por informação que se aplica à população para a qual o medicamento é indicado seguida, quando necessário, de informação específica para populações especiais. Este documento é composto pelas seguintes secções (European Commision, 2009):

1. Nome do medicamento
2. Composição quantitativa e qualitativa
3. Forma farmacêutica
4. Informações clínicas
 - 4.1. Indicações terapêuticas
 - 4.2. Posologia e modo de administração
 - 4.3. Contraindicações
 - 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização
 - 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação
 - 4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento
 - 4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas
 - 4.8. Efeitos indesejáveis
 - 4.9. Sobredosagem
5. Propriedades farmacológicas
 - 5.1. Propriedades farmacodinâmicas
 - 5.2. Propriedades farmacocinéticas
 - 5.3. Dados de segurança pré-clínica
6. Informações farmacêuticas
 - 6.1. Lista de excipientes
 - 6.2. Incompatibilidades
 - 6.3. Prazo de validade
 - 6.4. Precauções especiais de conservação
 - 6.5. Natureza e conteúdo do recipiente
 - 6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A secção 4.5 do RCM é que mais interessa no presente trabalho. No geral considera-se que deverá ser apresentada na forma mais simples possível, com vista a identificar interações que resultem numa recomendação prática sobre o uso do medicamento (European Commision, 2009).

Esta secção fornece informações relativas às possíveis interações clinicamente relevantes, tendo como base as propriedades farmacodinâmicas e os estudos farmacocinéticos realizados *in vivo*, resultando assim numa recomendação sobre a utilização do medicamento em causa (European Commision, 2009).

As orientações da CE para esta secção incidem em aspetos vários:

- As interações que afetam a utilização do medicamento devem ser citadas em primeiro lugar, seguidas das interações que levam a alterações com relevância clínica no uso de outros medicamentos;
- Para cada interação clinicamente relevante deve existir uma das seguintes recomendações: contraindicação ao uso concomitante, uso concomitante não recomendado ou precauções, incluindo ajuste de dose (referência cruzada entre as secções 4.2 ou 4.4, se aplicável);
- As interações mencionadas noutras secções devem vir descritas na secção 4.5, devendo existir referência cruzada entre as mesmas se necessário. Por exemplo, no caso de estar descrito uma interação na qual o uso concomitante não é recomendado deverá existir referência cruzada entre a secção 4.5 e 4.4, no caso do uso concomitante ser contraindicado deverá existir referência cruzada entre as secções 4.5 e 4.3, no caso de se tratar de uma precaução deverá existir referência cruzada entre as secções 4.5 e 4.4 e/ou 4.2;
- As interações devem ser descritas por ordem decrescente de gravidade, (contraindicação ao uso concomitante mencionadas em primeiro lugar, seguidas de uso concomitante não recomendado, seguidas de outras);
- Para cada interação que culmine numa recomendação deve ser descrito o mecanismo, se for conhecido;
- Para cada interação que culmine numa recomendação devem ser mencionadas quaisquer manifestações clínicas e efeitos nas concentrações plasmáticas e na AUC dos fármacos ou dos metabolitos ativos e/ou parâmetros laboratoriais;

- Os dados *in vitro* devem vir referidos caso resultem em alterações do uso do medicamento;
- As informações relativas a populações especiais devem vir mencionadas num subtítulo.

As orientações da CE, dão ainda especial destaque para as informações relativas à população pediátrica, referindo que deve ser mencionada qualquer informação específica para uma faixa etária pediátrica em particular; devem ser fornecidas informações sobre ajustes de dose e/ou monitorização, caso existam interações descritas nesta população; se os estudos de interações apenas tiverem sido realizados em adultos, este subtítulo deve referir a frase “Estudos de interação realizados apenas em adultos”; caso não sejam conhecidas quaisquer interações nesta população específica também deverá vir mencionado (European Commission, 2009).

Objetivo

O presente estudo teve como objetivo avaliar a informação sobre interações medicamentosas em RCM de MNSRM com efeito sistémico autorizados em Portugal.

II – Métodos

Seleção dos RCM dos MNSRM autorizados em Portugal

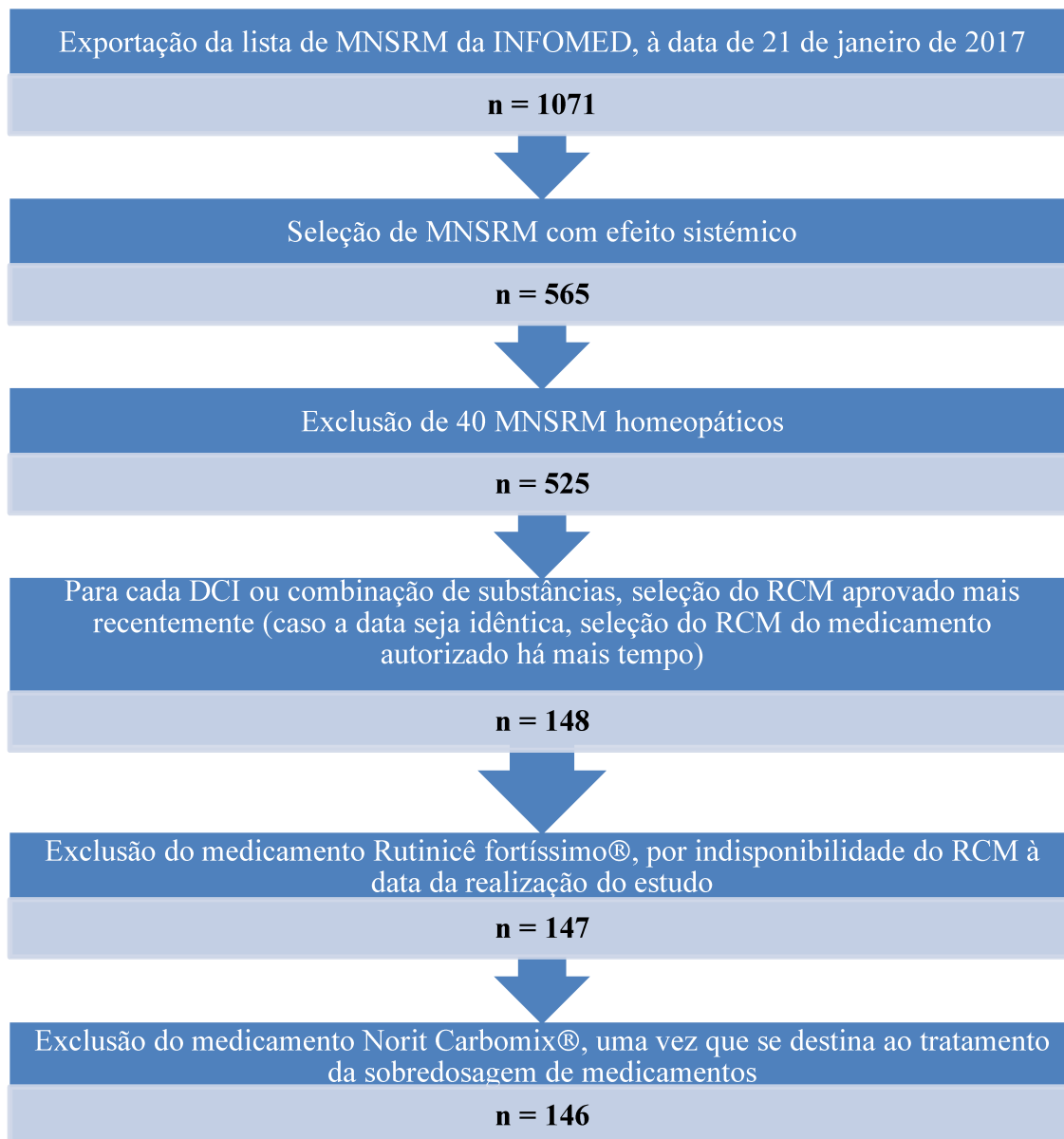
Primeiramente obtiveram-se as listagens dos MNSRM e MNSRM-EF a partir da INFOMED, uma base de dados *online* gerida pelo INFARMED, que contém informação relativa aos medicamentos de uso humano.

As listagens dos MNSRM e dos MNSRM-EF foram obtidas utilizando o filtro “MNSRM” e “MNSRM-EF”, respetivamente, no campo “Classificação quanto à dispensa” e utilizando o filtro “Autorizado” no campo “Estado de Autorização”, para ambas as classificações.

Neste trabalho decidiu-se analisar apenas a informação de MNSRM e MNSRM-EF que tenham efeito sistémico, uma vez que este está associado a um maior potencial de interações medicamentosas com relevância clínica. Para tal, restringiu-se a pesquisa às formas farmacêuticas utilizadas nas vias oral, bucal e transdérmica, recorrendo ao filtro “Forma Farmacêutica”.

Os 146 RCM referentes aos MNSRM utilizados no presente estudo foram obtidos segundo o procedimento descrito na **Figura 2**. Após a exportação da listagem dos MNSRM, obteve-se uma base de dados com as variáveis DCI/Nome genérico, nome do medicamento, forma farmacêutica, dosagem, estado de autorização e genérico, à qual se adicionaram mais três variáveis: “Código de RCM”, que permite rastrear os RCM obtidos através de um identificador inequívoco, “Ano de aprovação do RCM”, de forma a permitir a seleção de RCM que tenham tido aprovação mais recente e “classificação ATC”. A utilização de RCM aprovados mais recentemente para um dado DCI permite analisar informação que poderá estar em maior concordância com as orientações regulamentares aplicáveis à secção 4.5 do RCM (interações medicamentosas e outras formas de interação).

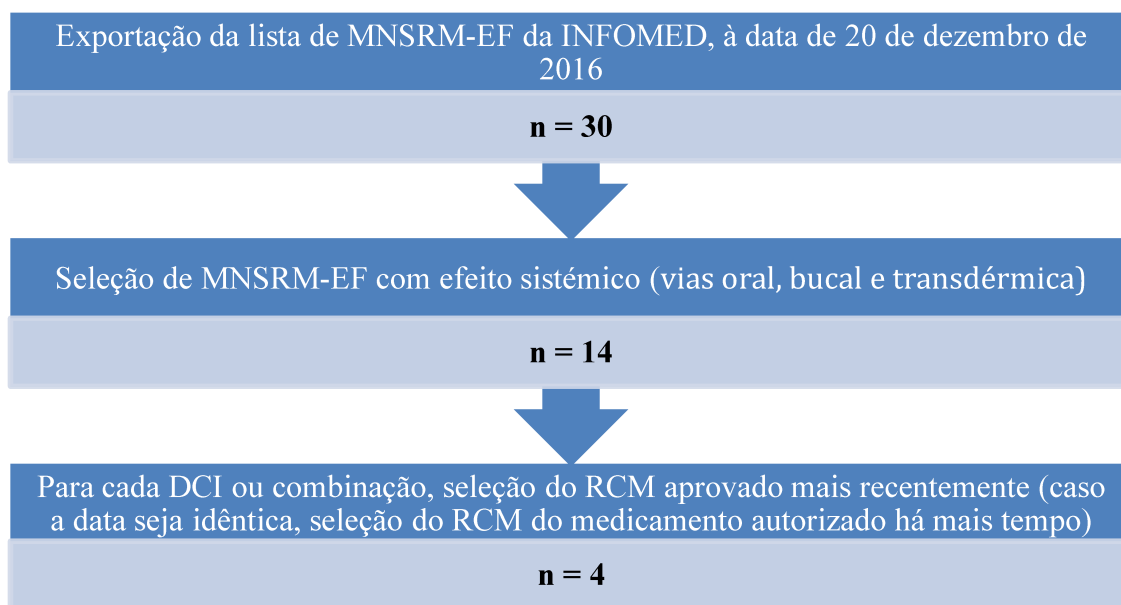
Figura 2 - Procedimento para seleção dos RCM de MNSRM



Os quatro RCM referentes aos MNSRM-EF utilizados no presente trabalho foram obtidos segundo o procedimento descrito na **Figura 3**. Após a extração da listagem de MNSRM-EF criou-se uma base de dados igual à mencionada para os MNSRM.

Os quatro RCM obtidos para os MNSRM-EF dizem respeito às seguintes substâncias ativas:

- Associação de butilescopolamina e paracetamol;
- Associação de floroglucinol e simeticone;
- Ibuprofeno;
- Ulipristal.

Figura 3 - Procedimento para seleção de RCM de MNSRM-EF***Extração dos dados***

Focaram-se no presente estudo apenas as interações medicamento-medicamento, excluindo-se as interações entre MNSRM e outras substâncias, nomeadamente produtos à base de plantas, tabaco e álcool.

A metodologia adotada foi realizada tanto para a análise dos MNSRM como para a análise dos MNSRM-EF.

Os dados foram obtidos através da avaliação da informação presente na secção 4.5 dos RCM selecionados, bem como de outras secções, quando potencialmente existia referência cruzada. Foi criada uma base de dados em Excel, que incluía variáveis como o “Código de RCM”, que permite rastrear os RCM obtidos através de um identificador inequívoco, nome do medicamento, DCI/nome genérico, classificação ATC, forma farmacêutica, ano de aprovação do RCM, número de interações descritas, classificação das interações e cumprimento das orientações da CE.

Relativamente à variável “número de interações descritas” procedeu-se à contagem em pares. Cada par era constituído pela substância ou substâncias ativas que compunham o medicamento do RCM em análise, sendo o segundo elemento uma outra substância ou um grupo de substâncias ativas (ex. interação entre salicilatos-metotrexato e salicilatos-anticoagulantes orais, respetivamente). Quando o RCM citava medicamentos do mesmo subgrupo (ex. itraconazol e cetoconazol; domperidona e metocolopramida) considerou-

se apenas uma interação, referente ao subgrupo, exceto se o mecanismo descrito diferisse. Regra geral quando o RCM apresentava interações referentes a um grupo farmacoterapêutico ou classe, como antibióticos, agentes de bloqueio neuromuscular ou inibidores/indutores do citocromo P450, considerou-se a interação entre o medicamento e estas classes. Neste estudo não foram consideradas como interações as duplicações terapêuticas, ainda que o RCM as classificasse desta forma (ex. paracetamol em associação com outros medicamentos contendo paracetamol).

As Figuras 4 a 8 detalham a forma como foi operacionalizada a classificação das interações. Considerou-se que as recomendações “contraindicação ao uso concomitante” e “uso concomitante não recomendado” constituíam termos padronizados, definidos nas orientações da CE (European Commission, 2009). As interações classificadas como uso concomitante com precaução podem ser designadas de múltiplas formas. Assim, considerou-se que se estava perante uma precaução ao uso concomitante sempre que na secção 4.5 do RCM constasse uma ação a adotar, como ajuste de dose, espaçamento entre tomas ou monitorização de parâmetros laboratoriais. Apresentam-se seguidamente alguns exemplos:

- *“A utilização simultânea do RCM 54 e anticoagulantes exige frequentemente, um ajuste posológico adequado”;*
- *“Deve ser efetuado um intervalo de 2 horas entre a toma do RCM 13 e a administração de outros medicamentos, especialmente, tetraciclina, digoxina, fluoroquinolona, sal de ferro, cetoconazol (...)”;*
- *“(...) doentes a tomar RCM 5 em associação com IECA ou AII. Consequentemente, esta associação medicamentosa deverá ser utilizada com precaução, sobretudo em doentes idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá ser analisada a necessidade de monitorizar a função renal após o início da terapêutica concomitante, e periodicamente desde então.”.*

Verificou-se que muitos RCM recorriam a terminologia não padronizada para classificar interações correspondentes às recomendações “contraindicação ao uso concomitante” e “uso concomitante não recomendado”. Sempre que possível esta terminologia não padronizada foi convertida numa das categorias anteriores, com base nos critérios descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Critérios para classificação de terminologia não padronizada

Terminologia não padronizada	Classificação correspondente
“Não associar” “Utilizar outra substância em vez de...” “Não usar” “Não tomar” “Recomenda que não se administre” “Não pode ser coadministrado” “Não administrar conjuntamente” Referência à secção 4.3	Uso concomitante contraindicado
“Deve ser evitada” “Não devem ser combinados/associados” “Não é conveniente associar” “Devem limitar a automedicação” “Evitar toda a administração simultânea” Referência à secção 4.4	Uso concomitante não recomendado

A existência de referência cruzada entre as secções 4.3 e 4.4, permitia por vezes inferir uma recomendação, ainda que esta não estivesse explícita (ex. *“Interações vasopressoras ocorrem entre aminas simpaticomiméticas tais como fenilefrina e inibidores da monoaminoxidase (ver secção 4.3).”*). Contudo, existem situações em que não é possível aferir qual a classificação da interação descrita apesar da existência de referência cruzada, como ilustra o seguinte exemplo: *“O uso concomitante de fenilefrina com outras aminas simpaticomiméticas pode aumentar o risco de efeitos colaterais cardiovasculares (ver secção 4.4)”*. Por outro lado, a existência de referência cruzada permitiu validar alguns dos critérios da Tabela 1. Por exemplo, o termo “Deve ser evitada” surgia, em alguns RCM, com referência à secção 4.4: *“A administração simultânea de expetorantes deve ser evitada (ver secção 4.4)”*.

Considerou-se que a terminologia não padronizada não era classificável quando não foi possível inferir, a partir da descrição do RCM, nenhuma das categorias supramencionadas (ex. *“Um calmante da tosse ou secante de secreções tem um efeito contrário ao pretendido.”*).

Figura 4 - Operacionalização da variável “Uso concomitante contraindicado”

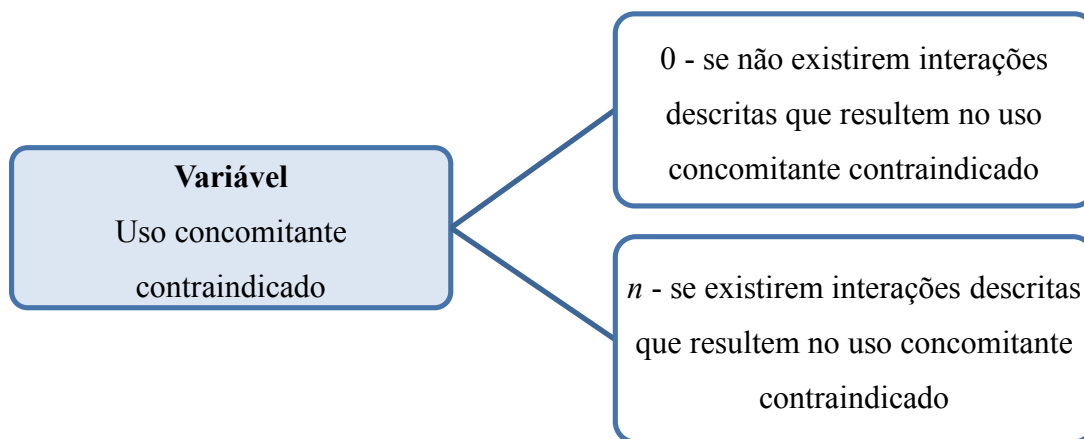


Figura 5 - Operacionalização da variável “Uso concomitante não recomendado”

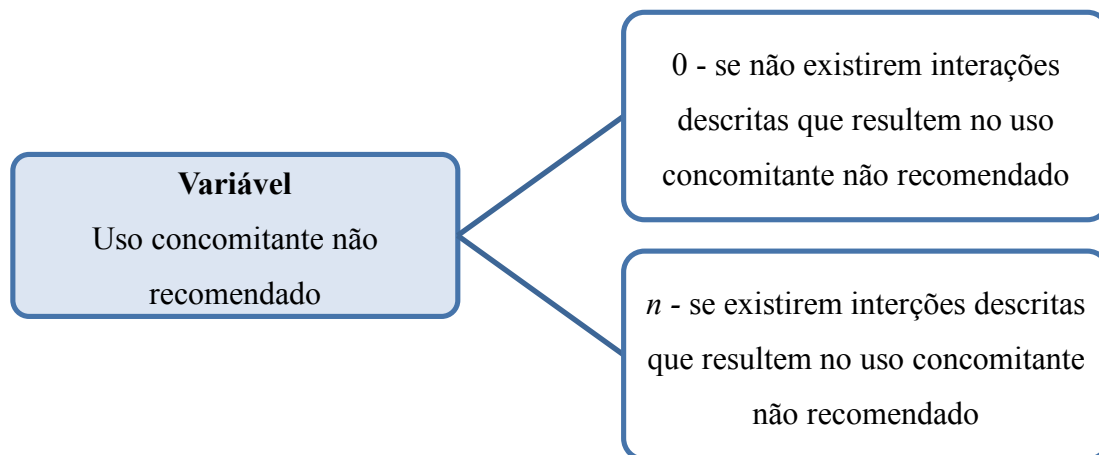


Figura 6 - Operacionalização da variável “Uso concomitante com precaução (incluindo ajuste de dose ou advertência)”

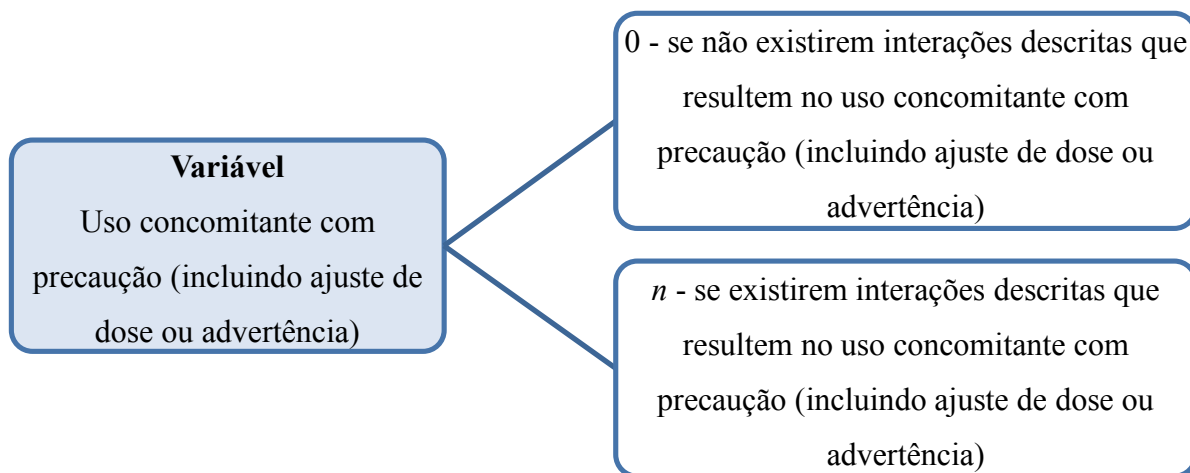


Figura 7 - Operacionalização da variável “Terminologia não padronizada, convertível nas outras categorias”

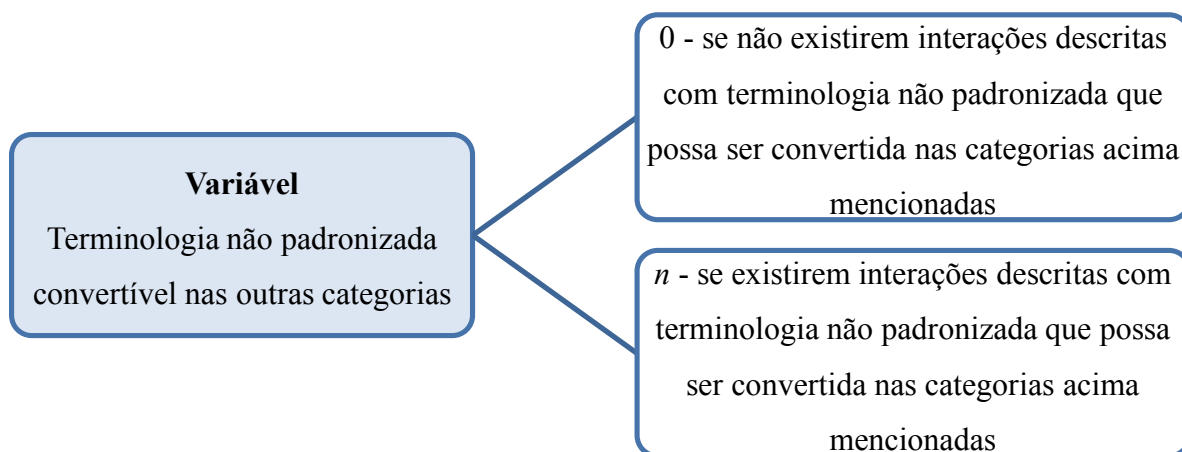
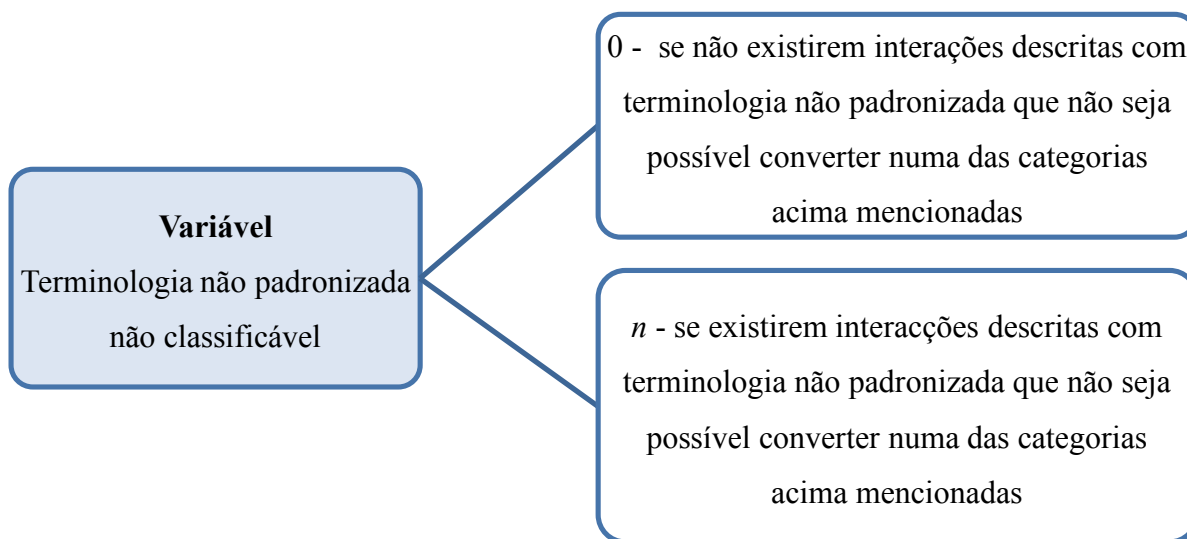


Figura 8 - Operacionalização da variável “Terminologia não padronizada não classificável”



Para a construção da base de dados foram derivadas variáveis a partir das orientações da CE (European Commission, 2009), já referidas na Introdução, em conjunto com um documento da EMA para treino sobre esta secção do RCM (EMA, 2009). Obtiveram-se 12 variáveis, operacionalizadas nas seguintes questões:

1. Os dados in vitro apresentados na secção 4.5 resultam em alterações ao uso do medicamento?
2. As interações vêm mencionadas pela ordem apresentada de seguida (1º contra-indicações, 2º uso concomitante não recomendado e 3º outros)?
3. Existe referência cruzada entre as secções 4.5 e 4.3 para as contra-indicações ao uso concomitante?
4. No caso de contra-indicação ao uso concomitante, o mecanismo da interação está explicado, se conhecido?
5. No caso de contra-indicação ao uso concomitante é fornecida a informação sobre manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC do fármaco ou metabolitos ativos e/ou parâmetros laboratoriais?
6. Existe referência cruzada entre as secções 4.5 e 4.4 para o uso concomitante não recomendado?

7. No caso do uso concomitante não recomendado, o mecanismo de interação está explicado, se conhecido?
8. No caso do uso concomitante não recomendado é fornecida a informação sobre manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC do fármaco ou metabolitos ativos e/ou parâmetros laboratoriais?
9. Existe referência cruzada entre as secções 4.5 e 4.2 ou 4.4, conforme adequado, para as precauções, incluindo ajuste de dose?
10. No caso de precauções incluindo ajuste de dose, o mecanismo da interação está explicado, se conhecido?
11. No caso de precauções, incluindo ajuste de dose, é fornecida a informação sobre manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC do fármaco ou metabolitos ativos e/ou parâmetros laboratoriais?
12. A informação sobre populações especiais consta como um subtítulo?

Relativamente às populações especiais, como a população pediátrica e idosa, assumiu-se que a menção a estes grupos no contexto de uma interação específica constituía a informação sobre uma destas populações. Por exemplo:

- “*Nalguns doentes com função renal diminuída (ex.: doentes desidratados ou idosos com comprometimento da função renal) a coadministração de um IECA ou AAI e agentes inibidores da cicloxigenase pode ter como consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível.*”
- “*Os sais de citrato provenientes do excipiente ácido cítrico podem aumentar a absorção de alumínio do trato gastrointestinal, especialmente em doentes com insuficiência renal.*”

As questões foram pontuadas com zero (incumprimento), um (cumprimento parcial) ou 2 (cumprimento total). O Anexo 1 apresenta os critérios operacionais utilizados para a pontuação. Posteriormente calculou-se a pontuação total normalizada para cada um dos RCM analisados, que constitui um indicador global de cumprimento das orientações da CE (European Commision, 2009), através da seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Somatório da pontuação dos critérios aplicáveis}}{\text{Pontuação máxima possível}} \times 100$$

A extração de dados referentes às variáveis supramencionadas obedeceu a um processo iterativo, descrito seguidamente. Numa primeira fase foram extraídos os dados para a totalidade da amostra pela autora, com vista a identificar dúvidas e inconsistências. Estas foram discutidas com vista a orientadora do presente trabalho, tendo resultado numa revisão inicial da operacionalização das variáveis e em critérios para categorizar as interações com terminologia não padronizada. Numa segunda fase os dados foram extraídos dos RCM pela autora, com base na operacionalização revista, sem atentar aos resultados da base de dados inicial. Nesta fase procedeu-se à extração dos dados por um segundo investigador, de forma independente, para cerca de 10% dos RCM dos MNSRM, selecionados através da geração de números aleatórios. Os dados foram comparados, para identificar pontos de concordância e discordância. Na sequência deste exercício foi feita uma revisão final da operacionalização de algumas variáveis. Numa terceira e última fase foram verificados pela autora os dados referentes às variáveis cuja operacionalização foi revista.

Tratamento e análise dos dados

Quando possível foram efetuadas verificações, com vista a confirmar a exatidão dos dados:

- Para cada RCM o número de interações descritas deve corresponder ao somatório do número de interações “uso concomitante contraindicado”, número de interações “uso concomitante não recomendado”, número de interações “precauções ao uso concomitante” e número de interações não classificáveis;
- Para cada RCM, sempre que não existirem interações de uma determinada categoria (ex. uso concomitante é contraindicado) no cumprimento das questões a si associadas (ex. questões 3, 4 e 5) deverá constar não aplicável;
- Para cada RCM, existindo terminologia não padronizada, as questões aplicáveis, relativas ao cumprimento das orientações da CE, não podem ter pontuação igual a 2 (cumprimento total).

Os dados foram exportados para a aplicação SPSS, procedendo-se a uma estatística descritiva (frequência e, quando adequado, medidas de tendência central e dispersão) das seguintes variáveis:

- Classificação ATC do medicamento;
- Ano aprovação do RCM;
- Número total de interações descritas na amostra;
- Nº de interações descritas por RCM;
- Nº de RCM com contraindicação ao uso concomitante
- Nº de RCM com uso concomitante não recomendado
- Nº de RCM com precauções, incluindo ajuste de dose
- Nº de RCM com terminologia não padronizada
- Nº de interações por categoria (CI ao uso concomitante, uso concomitante não recomendado, precauções e terminologia não padronizada)
- Questões 1 a 12;
- Pontuação total normalizada.

III – Resultados

Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

▪ Classificação ATC

Dos 146 RCM analisados, foram obtidas 147 classificações ATC, uma vez que um dos RCM apresentava duas classificações (RCM 78 - A11 e A12). A amostra incluía MNSRM pertencentes maioritariamente aos grupos A “Aparelho digestivo e metabolismo”, R “Aparelho respiratório” e N “Sistema nervoso”, conforme ilustrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Classificação ATC dos MNSRM analisados

Classificação ATC		Frequência Absoluta	Frequência Relativa
A	Aparelho digestivo e metabolismo	81	55,1%
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos	3	2,0%
C	Aparelho cardiovascular	9	6,1%
G	Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais	2	1,4%
M	Sistema músculo-esquelético	3	2,0%
N	Sistema nervoso	19	12,9%
P	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	4	2,7%
R	Aparelho respiratório	26	17,7%

▪ Ano de aprovação do RCM

As datas de aprovação dos RCM variaram entre o ano de 1991 e 2017. Verificou-se que 69,8% (n= 102) dos RCM foram aprovados de 2010 em diante, ano da publicação das orientações da CE e que cerca de um terço (32,2%; n= 47) foram aprovados nos últimos três anos (2015-2017).

▪ Número de interações descritas por RCM

Observou-se um total de 901 interações, documentadas em 106 RCM. Quarenta RCM (27,4%) não descreveram qualquer interação. Em média estavam descritas cerca de seis interações por RCM (DP= 7,7), variando entre o mínimo de 0 e o máximo de 44.

▪ **Número de RCM com contraindicação ao uso concomitante**

Observou-se um total de 50 interações com contraindicação ao uso concomitante, descritas em 23 RCM (15,8%). Maioritariamente, os RCM que continham interações deste tipo apresentavam apenas uma interação para essa classificação (n=13). O número máximo destas interações descritas num só RCM foi 14. Na Tabela 3 estão descritas todos os pares de fármacos identificados neste estudo, cujo uso concomitante é contraindicado.

Tabela 3 – Pares de fármacos cujo uso concomitante é contraindicado

Acetilcisteína (RCM 1)	Nitroglicerina Antitússico* Secante de secreções *
Acetilsalicilato de lisina (RCM 2)	Heparinas * Uricosúricos * Metotrexato em doses elevadas *
Ácido acetilsalicílico (RCM 3)	Outros AINEs *
Ácido acetilsalicílico + Ácido ascórbico (RCM 4)	Metotrexato em doses iguais ou superiores a 15 mg/semana
Ácido acetilsalicílico + Ácido ascórbico + Cafeína (RCM 5)	Anticoagulantes Metotrexato
Ácido acetilsalicílico + Cafeína (RCM 6)	Outros AINEs *
Bromexina (RCM 26)	Antitússico* Secante de secreções *
Butamirato (RCM 27)	Broncodilatador * Mucolítico *
Deanol + Heptaminol (RCM 52)	iMAO
Dextrometorfano (RCM 53)	iMAO
Dextrometorfano + Efedrina (RCM 54)	iMAO *
Esomeprazol (RCM 67)	Nelfinavir
Ispagula (tegumento + semente) (RCM 89)	Inibidores da motilidade intestinal
Lactato de magnésio (RCM 90)	Cloroquina *

Miconazol (RCM 107)	Astemizol, Bepridilo, Cisaprida, Dofetilida, Halofantrina, Mizolastina, Pimozida, Quinidina, Sertindol, Terbinafina, Alcaloides ergotamínicos, Inibidores da HMG-CoA, Triazolam, Midazolam (fármacos metabolizados pelo sistema enzimático CYP3A4)
Omeprazol (RCM 114)	Nelfinavir
Orlistato (RCM 115)	Ciclosporina Anticoagulantes
Pantoprazol (RCM 121)	Atazanavir *
Paracetamol (RCM 122)	Salicilatos * AINEs *
Paracetamol + Ácido ascórbico (RCM 123)	Salicilatos* AINEs *
Paracetamol + Fenilefrina (RCM 126)	iMAO *
Paracetamol + Fenilefrina + Guaifenesina (RCM 127)	iMAO Agentes simpaticomiméticos * Antidepressivos tricíclicos * Beta-bloqueantes * Anti-hipertensivos *
Plantago ovata (sementes) (RCM 136)	Inibidores da motilidade intestinal *

* Interações com terminologia não padronizada classificada como uso concomitante contraindicado

▪ Número de RCM com uso concomitante não recomendado

Obteve-se um total de 98 interações para esta classificação, descritas em 31 RCM (21,2%). Dezanove destes RCM (13,0%) referem apenas uma interação deste tipo. O número máximo de interações com uso concomitante não recomendado, descritas num só RCM, foi 27. A Tabela 4 ilustra pares de fármacos cujo uso concomitante não é recomendado.

Tabela 4 – Exemplo de pares de fármacos cujo uso concomitante não é recomendado

Salicilatos (RCM 5)	Antiagregantes plaquetários Inibidores da recaptação de serotonina Agentes uricosúricos
Paracetamol (RCM 7)	Antiepiléticos *
Ácido Acetilsalicílico (RCM 8)	Corticosteróides Outros AINEs Anticoagulantes orais Trombolíticos Heparina Inibidores da recaptação de serotonina Metotrexato
Butamirato (RCM 27)	Expetorantes *
Dextrometorfano (RCM 53)	Sibutramina
Dimenidrinato (RCM 58)	Antiarrítmicos *
Esomeprazol (RCM 67)	Atazanavir
Hidróxido de alumínio (RCM 84)	Tetraciclina * Bifosfonatos * Quinolonas * Propanolol * Atenolol * Captopril * Ranitidina * Famotidina * Aspirina *

* Interações com terminologia não padronizada, classificada como uso concomitante não recomendado

▪ **Número de RCM com precauções, incluindo ajuste de dose**

Observou-se um total de 350 interações, descritas em 58 RCM (39,7%). Dezasseis destes RCM referiam apenas uma interação deste tipo. O número máximo de interações com precaução descritas num RCM foi 26.

▪ **Número de RCM com terminologia não padronizada**

Observou-se um total de 471 interações, descritas em 85 RCM (58,2%). As interações com terminologia não padronizada foram subdivididas em terminologia não padronizada convertível e terminologia não padronizada não classificável, a forma como foram convertidas as interações está descrita no capítulo anterior. Dos 85 RCM

que descreveram este tipo de interações 10 (11,8%) apresentaram apenas terminologia não padronizada convertível, 56 (65,9%) apresentaram apenas terminologia não padronizada não classificável e 19 (22,3%) apresentaram os dois tipos de terminologia não padronizada.

A Tabela 5 apresenta exemplos de interações com terminologia não padronizada não classificável, ou seja, interações que não resultam em alteração ao uso do MNSRM.

Tabela 5 – Exemplos de terminologia não padronizada não classificável

Pares de fármacos	Texto descrito na secção 4.5
Acetilsalicilato de lisina + Metotrexato	“Aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato pelos anti-inflamatórios em geral e deslocação do metotrexato da sua ligação às proteínas plasmáticas pelos salicilatos).” – <i>RCM 2</i>
Bisacodilo + Diuréticos	“A utilização concomitante de diuréticos e adrenocorticosteroides pode aumentar o risco de desequilíbrio eletrolítico, no caso de doses excessivas do medicamento do <i>RCM 22</i> .” – <i>RCM 22</i>
Carbocisteína + Secante de secreções	“Um calmante da tosse ou secante de secreções tem um efeito contrário ao pretendido.” – <i>RCM 30</i>
Paracetamol + Anticoagulantes	“O uso prolongado de paracetamol aumenta o efeito dos anticoagulantes.” – <i>RCM 48</i>
Ibuprofeno + Digoxina	“Os AINEs podem aumentar os níveis plasmáticos de digoxina, aumentando o risco de toxicidade relacionado com esta substância.” – <i>RCM 88</i>
Doxilamina + Anticolinérgicos	“Pode haver potenciação dos efeitos anticolinérgicos quando se administram simultaneamente doxilamina com medicamentos anticolinérgicos.” – <i>RCM 62</i>

▪ Número de questões aplicáveis

Em cerca de metade da amostra (n= 75) nenhum dos 12 critérios era aplicável, não sendo possível efetuar o cálculo da pontuação. A análise seguinte diz, portanto, respeito aos 71 RCM (48.6%) que apresentavam informação passível de aplicar os critérios derivados das orientações da CE. Em média foram aplicadas 5,5 questões a cada RCM (DP 2,6), variando entre uma (1 RCM) e 11 questões (3 RCM).

Outra variável analisada foi o número de questões aplicáveis pontuadas com 2 (cumprimento total). Dos 71 RCM em que foi possível aplicar pelo menos um critério, 50,7% (n= 36) não obteve nenhuma questão pontuada com 2, ou seja, em cumprimento total. Metade da amostra (49,3%, n= 35) apresentava pelo menos um dos critérios pontuado com 2, variando entre o mínimo de 1 e o máximo de 5 critérios.

Os resultados obtidos para o cumprimento das orientações da CE estão apresentados na Tabela 6. As Tabelas 7 a 18, apresentam exemplos de incumprimento, cumprimento parcial e cumprimento total destas questões.

Tabela 6 – Cumprimento das orientações da CE referentes à secção 4.5 (RCM de MNSRM)

Questão	Número de RCM	Número de RCM em:		
		Incumprimento (pontuação 0)	Cumprimento Parcial (pontuação 1)	Cumprimento Total (pontuação 2)
1	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
2	35 (24%)	23 (65,7%)	6 (17,1%)	6 (17,1%)
3	23 (15,8%)	13 (56,5%)	5 (21,7%)	5 (21,7%)
4	23 (15,8%)	18 (78,3%)	2 (8,7%)	3 (13%)
5	23 (15,8%)	13 (56,5%)	5 (21,7%)	5 (21,7%)
6	31 (21,2%)	20 (64,5%)	8 (25,8%)	3 (9,7%)
7	31 (21,2%)	21 (67,7%)	7 (22,6%)	3 (9,7%)
8	31 (21,2%)	15 (48,4%)	8 (25,8%)	8 (25,8%)
9	58 (39,7%)	47 (81,0%)	10 (17,2%)	1 (1,7%)
10	58 (39,7%)	39 (67,2%)	12 (20,7%)	7 (12,1%)
11	58 (39,7%)	23 (39,7%)	14 (24,1%)	21 (36,2%)
12	15 (10,3%)	13 (86,6%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)

Tabela 7 – Exemplo referente à presença de dados *in vitro* quando as alterações afetam o uso do medicamento

Operacionalização	Exemplo do texto descrito na secção 4.5
<i>Cumprimento da orientação</i> (pontuação 2)	“Estudos <i>in vitro</i> demonstraram que a administração concomitante de naproxeno sódico e de zidovudina aumenta as concentrações plasmáticas da zidovudina, podendo aumentar a toxicidade hematológica.” - RCM 111

Tabela 8 – Exemplos relativos à ordem pela qual vêm mencionadas as interações, quando existem mais do que dois tipos de interações descritos

Operacionalização	Exemplo do texto descrito na secção 4.5
<i>Cumprimento total da orientação</i> (pontuação 2)	“Associações contraindicadas: anticoagulantes, como a varfarina: os salicilatos em elevadas doses podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes (...) Associações desaconselhadas: dispositivos intra-uterinos: diminuição da eficácia dos dispositivos intra-uterinos, outros AINE: aumento do risco de úlcera gastroduodenal e hemorragia digestiva (...) Associações que necessitam precauções especiais de utilização: antidiabéticos (insulina, sulfamidas hipoglicemiantes como por exemplo a clorpropamida): aumento do efeito hipoglicemiante com doses elevadas de ácido acetilsalicílico (...)” – RCM 5
<i>Cumprimento parcial da orientação</i> (pontuação 1)	<p>“Contraindicação de utilização concomitante: nitroglicerina: A associação de acetilcisteína e nitroglicerina causa hipotensão significativa e cefaleia induzida pela nitroglicerina.</p> <p>Não associar a antitussígeno nem a secante de secreções.</p> <p>Precauções de utilização concomitante: Devido ao seu possível efeito quelante, a acetilcisteína pode reduzir a biodisponibilidade de alguns sais de metais pesados tais como o cálcio e ferro.</p> <p>Recomenda-se por isso a administração de ambos preparados em separado (...)” – RCM 1</p>

<i>Incumprimento da orientação (pontuação 0)</i>	“Devido aos efeitos farmacodinâmicos semelhantes e às propriedades farmacocinéticas de omeprazol e esomeprazol, a administração concomitante de esomeprazol e atazanavir não é recomendada, e a administração concomitante de esomeprazol e nelfinavir está contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4).” – RCM 4
--	--

Tabela 9 – Exemplos referentes à referência cruzada entre as secções 4.5 e 4.3, quando existem contraindicações

Operacionalização	Exemplo do texto descrito nas secções 4.5 e 4.3
<i>Cumprimento total da orientação (pontuação 2)</i>	<p>Secção 4.5 - “Interações contraindicadas: Metotrexato em doses iguais ou superiores a 15 mg/semana: Aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por medicamentos anti-inflamatórios em geral e deslocação do metotrexato da sua ligação às proteínas plasmáticas pelos salicilatos) (ver secção 4.3 “Contraindicações”).” – RCM 4</p> <p>Secção 4.3 - “Associação com doses de metotrexato iguais ou superiores a 15 mg/semana (ver secção 4.5 “Interações medicamentosas e outras formas de interação);” – RCM 4</p>
<i>Cumprimento parcial da orientação (pontuação 1)</i>	<p><u>Terminologia não padronizada</u></p> <p>Secção 4.5 - “Foi demonstrado que a coadministração de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg com omeprazol (40 mg uma vez por dia) ou atazanavir 400 mg com lansoprazol (dose única de 60 mg) a voluntários saudáveis resultou na redução substancial da biodisponibilidade de atazanavir. A absorção do atazanavir é dependente do pH. Consequentemente, o pantoprazol não pode ser coadministrado com atazanavir (ver secção 4.3).” – RCM 121</p> <p>Secção 4.3 - “Coadministração com atazanavir (ver secção 4.5).” – RCM 121</p>

<p><i>Incumprimento da orientação</i> (pontuação 0)</p>	<p>Secção 4.5 - “Contraindicação de utilização concomitante: nitroglicerina. A associação de acetilcisteína e nitroglicerina causa hipotensão significativa e cefaleia induzida pela nitroglicerina.” – RCM 1</p> <p>Secção 4.3 - “Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes. A acetilcisteína está contraindicada em casos de úlcera gastrointestinal” – RCM 1</p>
---	---

Tabela 10 – Exemplos referentes à explicação do mecanismo de ação quando existem contraindicações

Operacionalização	Exemplo do texto descrito na secção 4.5
<p><i>Cumprimento total da orientação</i> (pontuação 2)</p>	<p>“Interações contraindicadas: Metotrexato em doses iguais ou superiores a 15 mg/semana - Aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por medicamentos anti-inflamatórios em geral e deslocação do metotrexato da sua ligação às proteínas plasmáticas pelos salicilatos) (ver secção 4.3 “Contraindicações”). – RCM 4</p>
<p><i>Cumprimento parcial da orientação</i> (pontuação 1)</p>	<p><u>Terminologia não padronizada</u></p> <p>“Heparinas administradas por via parentérica: aumento do risco de hemorragia (inibição da função plaquetária e agressão da mucosa gastroduodenal pelos salicilatos). Utilizar outra substância em vez dos salicilatos para obtenção de um efeito analgésico e antipirético (nomeadamente o paracetamol).” – RCM 2</p>
<p><i>Incumprimento da orientação</i> (pontuação 0)</p>	<p>“Contraindicação de utilização concomitante: nitroglicerina A associação de acetilcisteína e nitroglicerina causa hipotensão significativa e cefaleia induzida pela nitroglicerina.” – RCM 1</p>

Tabela 11 – Exemplos relativos à presença de informação adicional quando existem contraindicações

Operacionalização	Exemplo do texto descrito na secção 4.5
<i>Cumprimento total da orientação (pontuação 2)</i>	<p>“Contraindicação de utilização concomitante - iMAO: Está contraindicada a associação de dextrometorfano com iMAO (inibidores da monoaminoxidase). A administração concomitante de iMAO resulta num estado hiperserotogénico (Síndrome Serotoninérgico), com sintomas de alteração do estado mental, náuseas, hipotensão ou hipertensão, descoordenação, mioclonias e hiperpirexia até ao colapso cardiovascular com arritmias ventriculares, coma e morte. É necessário um período mínimo de 14 dias após a interrupção da administração do iMAO para iniciar terapêutica com dextrometorfano.” – RCM 53</p>
<i>Cumprimento parcial da orientação (pontuação 1)</i>	<p><u>Terminologia não padronizada</u></p> <p>“Uricosúricos tais como benzbromarona, probenecida: com a benzbromarona, descrita para doses de salicilatos \leq a 3 g/dia, há diminuição de efeito uricosúrico (competição da <u>eliminação do ácido úrico</u> a nível dos túbulos renais). Utilizar outro analgésico.” – RCM 2</p>
<i>Incumprimento da orientação (pontuação 0)</i>	<p>“Doentes tratados com antidepressores do tipo iMAO não devem tomar medicamentos* contendo dextrometorfano ou efedrina.” – RCM 54</p> <p>*terminologia não padronizada convertível em uso concomitante contraindicado</p>

Tabela 12 – Exemplos referentes à referência cruzada entre as secções 4.5 e 4.4, quando existem interações não recomendadas

Operacionalização	Exemplo do texto descrito nas secções 4.5 e 4.4
<i>Cumprimento total da orientação (pontuação 2)</i>	<p>Secção 4.5 - “As associações seguintes não são recomendadas: Anticoagulantes - Os AINE podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes, tais como os da varfarina (ver secção 4.4.). Agentes antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) - Aumento do risco de hemorragia gastrointestinal com a administração concomitante de AINE (ver secção 4.4.) Corticosteroides - A coadministração de AINE pode aumentar o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4.).”</p> <p><i>RCM 111</i></p> <p>Secção 4.4 - “Deve ser recomendada precaução em doentes a receber medicação concomitante que possa aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tal como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou agentes anti-plaquetários como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).” – <i>RCM 111</i></p>
<i>Cumprimento parcial da orientação (pontuação 1)</i>	<p><u>Terminologia não padronizada e referência unidirecional</u></p> <p>Secção 4.5 - “A administração simultânea de expetorantes deve ser evitada (ver secção 4.4).” – <i>RCM 27</i></p> <p>Secção 4.4 - “Devido à inibição do reflexo da tosse pelo butamirato, a administração simultânea de expetorantes deve ser evitada pois pode levar a uma estagnação do muco no trato respiratório, o que aumenta o risco de broncospasmo e de infeção das vias aéreas.” – <i>RCM 27</i></p>
<i>Incumprimento da orientação (pontuação 0)</i>	<p>Secção 4.5 - “A administração concomitante de antiácidos contendo alumínio pode aumentar a eliminação renal do alumínio. Não é recomendada a administração simultânea de antiácidos e ácido ascórbico, particularmente em doentes com insuficiência renal.” – <i>RCM 9</i></p> <p>Secção 4.4 - Ausência de informação – <i>RCM 9</i></p>

Tabela 13 – Exemplos referentes à explicação do mecanismo de ação quando existem interação não recomendadas

Operacionalização	Exemplo do texto descrito na secção 4.5
<i>Cumprimento total da orientação (pontuação 2)</i>	“Acetato de ulipristal é um modulador do recetor da progesterona que pode interagir com a atividade progestacional do levonorgestrel. Por isso, não se recomenda o uso concomitante de levonorgestrel com medicamentos que contenham na sua composição acetato de ulipristal.” – RCM 98
<i>Cumprimento parcial da orientação (pontuação 1)</i>	<u>Terminologia não padronizada</u> “A associação de paracetamol e medicamentos antiepiléticos (incluindo a fenitoína, barbitúricos, carbamazepina) indutores das enzimas hepáticas pode aumentar a toxicidade hepática induzida pelo paracetamol devido ao aumento da conversão do fármaco a metabolitos hepatotóxicos. Geralmente não é necessário a redução das doses em doentes que recebam concomitantemente doses terapêuticas de paracetamol e antiepiléticos. Contudo, os doentes devem limitar a automedicação com paracetamol quando estão medicados com antiepiléticos.” – RCM 7
<i>Incumprimento da orientação (pontuação 0)</i>	“Acarbose - Na ausência de estudos de interação farmacocinética, não se recomenda a utilização <i>do medicamento do RCM 115</i> em doentes a tomar acarbose.” – RCM 115

Tabela 14 – Exemplos relativos à presença de informação adicional quando existem interação com uso concomitante não recomendado

Operacionalização	Exemplo do texto descrito na secção 4.5
<i>Cumprimento total da orientação (pontuação 2)</i>	“A utilização concomitante com a sibutramina não é recomendada, pois poderá originar um estado hiperserotogénico (Síndrome Serotoninérgico)” – RCM 53
<i>Cumprimento parcial da orientação (pontuação 1)</i>	<u>Terminologia não padronizada</u> “Regra geral não é conveniente associar o medicamento do RCM 7 com outros AINE devido a risco de agravamento dos efeitos indesejáveis. (...) A associação de paracetamol e medicamentos anti-epilépticos (incluindo a fenitoína, barbitúricos, carbamazepina) indutores das enzimas hepáticas pode aumentar a toxicidade hepática induzida pelo paracetamol devido ao aumento da conversão do fármaco a metabolitos hepatotóxicos. Geralmente não é necessário a redução das doses em doentes que recebam concomitantemente doses terapêuticas de paracetamol e antiepilépticos. Contudo, os doentes devem limitar a auto-medicação com paracetamol quando estão medicados com antiepilépticos.” – RCM 7
<i>Incumprimento da orientação (pontuação 0)</i>	“Associações desaconselhadas: Antiarrítmicos: amiodarona, bretílio, disopiramida, quinidínicos, sotalol; Não-antiarrítmicos: astemizol, bepridil, eritromicina i.v., halofantina, pentamidina, sulfopride, terfenadina, vincamina.” – RCM 37

Tabela 15 – Exemplos referentes à referência cruzada entre as secções 4.5 e 4.2 ou 4.4, quando existem precauções

Operacionalização	Exemplo do texto descrito nas secções 4.5 e 4.2 ou 4.4
<i>Cumprimento total da orientação (pontuação 2)</i>	<p>Secção 4.5 - “Os estudos de farmacologia humana evidenciaram que a associação com uma benzodiazepina não modifica o EEG. No entanto, em doentes particularmente sensíveis deverão tomar-se precauções no caso da toma simultânea deste medicamento com sedativos (ver secção 4.4).” – RCM 97</p> <p>Secção 4.4 - “Recomenda-se precaução em caso de uso concomitante de medicamentos sedativos em indivíduos particularmente sensíveis (ver secção 4.5).” – RCM 97</p>
<i>Cumprimento parcial da orientação (pontuação 1)</i>	<p><u>Referência unidirecional</u></p> <p>Secção 4.5 - “Anticoagulantes orais: salicilatos em doses baixas ou doses elevadas (≥ 3 g/dia no adulto): aumento do risco de hemorragia por inibição da função plaquetária, agressão da mucosa gastroduodenal e deslocação dos anticoagulantes orais da sua ligação às proteínas plasmáticas. Necessidade de um controlo, em particular do tempo de hemorragia.” - RCM 2</p> <p>Secção 4.4 - “A coadministração de agentes protetores (ex.: misoprostol ou inibidores da bomba de protões) deverá ser considerada, assim como em doentes que necessitem de tomar simultaneamente outros medicamentos suscetíveis de aumentar o risco de úlcera ou hemorragia, tais como corticosteróides, anticoagulantes (como varfarina), inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou antiagregantes plaquetários (ver secção 4.5).” – RCM 2</p>
<i>Incumprimento da orientação (pontuação 0)</i>	<p>Secção 4.5 - “Não se deve tomar outros medicamentos num intervalo de 2 horas antes ou após a toma do medicamento do RCM 76.” – RCM 76</p> <p>Secção 4.4 - Ausência de informação – RCM 76</p>

Tabela 16 – Exemplos referentes à explicação do mecanismo de ação quando existem precauções

Operacionalização	Exemplo do texto descrito na secção 4.5
<i>Cumprimento total da orientação (pontuação 2)</i>	“O ácido acetilsalicílico potencia a atividade e toxicidade do metotrexato, por deslocação do metotrexato do seu local de ligação proteica e diminuição da secreção tubular renal. Se forem usados simultaneamente, a dosagem de metotrexato deve ser diminuída, o doente deve estar atento aos sinais de toxicidade, e/ou a concentração plasmática de metotrexato deverá ser monitorizada.” – RCM 7
<i>Cumprimento parcial da orientação (pontuação 1)</i>	<p><u>Ausência de explicação do mecanismo para todas as interações descritas</u></p> <p>“Antidiabéticos tais como a insulina, cloropropamida: potenciação do efeito hipoglicémico com doses elevadas de ácido acetilsalicílico devido ao efeito hipoglicemiante do ácido acetilsalicílico e deslocação da sulfonilureia da sua ligação às proteínas plasmáticas. Advertir o doente e reforçar o autocontrolo da glicémia. (...) Pentoxifilina: aumento do risco de hemorragia. Reforçar a vigilância clínica e controlar, com maior frequência, o tempo de hemorragia.” – RCM 2</p>
<i>Incumprimento da orientação (pontuação 0)</i>	“A utilização simultânea do medicamento do RCM 24 e anticoagulantes exige frequentemente, um ajuste posológico adequado.” – RCM 24

Tabela 17 – Exemplos relativos à presença de informação adicional quando existem interações com precaução

Operacionalização	Exemplo do texto descrito na secção 4.5
<i>Cumprimento total da orientação (pontuação 2)</i>	“Itraconazol: foram registadas concentrações plasmáticas reduzidas quando se administrou concomitantemente itraconazol e antagonistas H2. Poderá ser necessário o aumento de dose de itraconazol e a monitorização das concentrações plasmáticas deste fármaco.” – RCM 69
<i>Cumprimento parcial da orientação (pontuação 1)</i>	<u>Presença de informação apenas em algumas interações</u> “Tal como com todos os fármacos que contêm agentes expansores do volume fecal, o medicamento do RCM 89 pode atrasar ou reduzir a absorção de outros fármacos administrados concomitantemente como minerais (p. ex.: ferro, lítio, cálcio e zinco), vitaminas (vitamina B12), glicosídeos cardíacos e cumarínicos. Por este motivo, recomenda-se que seja adotado um intervalo de meia a uma hora antes e após a administração de outros medicamentos. (...) Nos diabéticos insulina dependentes pode ser necessário reduzir da dose de insulina.” – RCM 89
<i>Incumprimento da orientação (pontuação 0)</i>	“Deve ser efetuado um intervalo de 2 horas entre a toma do medicamento do RCM 13 e a administração de outros medicamentos, especialmente, tetraciclina, digoxina, fluoroquinolona, sal de ferro, cetoconazol, neurolépticos, hormonas da tiroide, penicilamina, bloqueadores-beta (atenolol, metoprolol, propranolol), glucocorticóides, cloroquina, estramustina e bifosfonatos (difosfonatos). (Ver secção 4.4.)” – RCM 13

Tabela 18 – Exemplos relativos à presença de informação sobre populações especiais

Operacionalização	Exemplo do texto descrito na secção 4.5
<i>Cumprimento total da orientação</i> (pontuação 2)	<p><u>“População pediátrica</u></p> <p>Não está indicado em crianças com menos de 6 anos e 30 kg.” – RCM 97</p>
<i>Cumprimento parcial da orientação</i> (pontuação 1)	<p>“(…) Nalguns doentes com função renal comprometida (ex.: doentes desidratados ou idosos com compromisso da função renal), a coadministração de um Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou de um Antagonista da Angiotensina II (AAII) (...) Consequentemente, esta associação medicamentosa deve ser administrada com precaução, sobretudo em doentes idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá ser analisada a necessidade de monitorizar a função renal após o início da terapêutica concomitante e periodicamente desde então.</p> <p><u>População pediátrica</u></p> <p>Os estudos de interação só foram realizados em adultos” – RCM 111</p>
<i>Incumprimento da orientação</i> (pontuação 0)	<p>“Os sais de citrato provenientes do excipiente ácido cítrico podem aumentar a absorção de alumínio do trato gastrointestinal, especialmente em doentes com insuficiência renal.” – RCM 19</p>

▪ **Pontuação total normalizada**

Como já referido, esta pontuação foi determinada apenas para 71 RCM, uma vez que os restantes não apresentavam nenhum critério aplicável. Obteve-se uma pontuação média de 25,8% (DP 20,4). Quinze RCM obtiveram uma pontuação zero, sendo que a pontuação máxima foi 72,2%.

Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em Farmácia

Na subcategoria apenas foram incluídos quatro RCM. Na tabela 19 está representada a distribuição ATC dos RCM analisados.

Tabela 19 – Classificação ATC dos MNSRM-EF

Classificação ATC		Frequência Absoluta	Frequência Relativa
A	Aparelho digestivo e metabolismo	2	50%
G	Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais	1	25%
M	Sistema músculo-esquelético	1	25%

▪ Ano de aprovação do RCM

Os RCM analisados foram aprovados entre o ano de 2016 e 2017, pelo que 75% dos RCM tiveram como ano de aprovação 2016.

▪ Número de interações descritas por RCM

Observou-se um total de 56 interações, documentadas nos quatro RCM. Em média estavam descritas cerca de 14 interações por RCM (DP 11,6), variando entre o mínimo de 1 e o máximo de 30.

▪ Número de RCM com uso concomitante contraindicado

Para esta subcategoria não foram descritas interações cujo uso concomitante seja contraindicado.

▪ Número de RCM com uso concomitante não recomendado

Obteve-se um total de nove interações para esta classificação, descritas em três RCM. O número máximo de interações com uso concomitante não recomendado, descritas num só RCM, foi 5. A Tabela 20 ilustra pares de fármacos cujo uso concomitante não é recomendado.

Tabela 20 – Exemplo de pares de fármacos cujo uso concomitante não é recomendado

Floroglucinol + Simeticone (RCM 72)	Analgésicos opióides *
Ibuprofeno (RCM 87)	Lítio Outros AINEs Anticoagulantes Metotrexato alta dosagem Ticlopidina
Ulipristal (RCM 144)	Indutores CYP3A4 Inibidores CYP3A4 Contracetivos de emergência (levonorgestrel)

* Interações com terminologia não padronizada, classificada como uso concomitante não recomendado

▪ **Número de RCM com precauções, incluindo ajuste de dose**

Observou-se um total de 11 interações, descritas em dois RCM. O número máximo de interações com precaução descritas num RCM foi 8 e o mínimo foi 3.

▪ **Número de RCM com terminologia não padronizada**

Obteve-se um total de 42 interações, descritas nos quatro RCM. Um RCM apresentou apenas terminologia não padronizada convertível, dois apresentaram apenas terminologia não padronizada não classificável e um RCM apresentou ambas as classificações.

A Tabela 21 apresenta exemplos de interações com terminologia não padronizada não classificável, ou seja, interações que não resultam em alteração ao uso dos MNSRM-EF.

Tabela 21 – Exemplos de terminologia não padronizada não classificável MNSRM-EF

Pares de fármacos	Texto descrito na secção 4.5
Ibuprofeno + Digoxina	“Digoxina: Os AINEs podem elevar os níveis plasmáticos de digoxina, aumentando assim o risco de toxicidade pela digoxina.” – RCM 87
Paracetamol + Colestiramina	“A colestiramina diminui a absorção do paracetamol.” – RCM 29
Ulipristal + Medicamentos que afetam o pH gástrico	“A administração do acetato de ulipristal (10 mg comprimidos) concomitante com o inibidor da bomba de prótons esomeprazol (20 mg por dia durante 6 dias) resultou, aproximadamente, numa C _{max} média 65% inferior, num T _{máx} atrasado (a partir de uma mediana de 0,75 horas a 1,0 horas) e uma AUC média 13% superior. Não se conhece a relevância clínica desta interação para a administração de uma dose única de acetato de ulipristal como contraceção de emergência” – RCM 144

▪ **Número de questões aplicáveis**

Nesta subcategoria todos os RCM analisados tiveram critérios aplicáveis. Na Tabela 22 estão representados os resultados obtidos para o cumprimento dos critérios.

Tabela 22– Cumprimento das orientações da CE referentes à secção 4.5 (RCM de MNSRM-EF)

Questão	Número de RCM	Número de RCM em:		
		Incumprimento (pontuação 0)	Cumprimento Parcial (pontuação 1)	Cumprimento Total (pontuação 2)
1	1 (25%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
2	1 (25%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
6	3 (75%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0%)
7	3 (75%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
8	3 (75%)	0 (0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)
9	2 (50%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
10	2 (50%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
11	2 (50%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
12	1 (20%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

▪ **Pontuação total normalizada**

Todos os RCM analisados nesta subcategoria tiveram pelo menos um critério aplicável, assim a pontuação global foi calculada para os quatro RCM de MNSRM-EF. Obteve-se uma pontuação média igual a 30,2% (DP 18,9), sendo a pontuação máxima 62,5% e a mínima 16,7%.

IV – Discussão e Conclusão

Principais resultados

Foi avaliada informação num total de 150 RCM de MNSRM com efeito sistémico, correspondendo 146 RCM da categoria MNSRM e a quatro da categoria MNSRM-EF. No global, mais de dois terços dos RCM incluídos neste estudo foram aprovados de 2010 em diante, ano em que entraram em vigor as orientações da CE (European Commission, 2009). Assim, a data de aprovação não parece, *per si*, justificar o baixo cumprimento destas orientações.

Considerando as duas categorias de MNSRM, estavam descritas 957 interações, 157 são consideradas interações com relevância clínica, sendo que 50 dizem respeito ao uso concomitante contraindicado e 107 interações ao uso concomitante não recomendado. Em relação aos RCM analisados de ambas as categorias, 23 (15,3%) descreveram interações contraindicadas e 34 (22,7%) descrevem interações não recomendadas. Assim, a utilização de MNSRM não pode ser considerada como 100% isenta de riscos, uma vez que se verificou a existência de interações com relevância clínica nos RCM analisados.

Observou-se um elevado número de RCM com terminologia não padronizada (n= 89), sendo que em alguns casos foi possível converter essa terminologia num tipo de classificação de interação. Contudo, surgiram situações em que não foi possível determinar qual o tipo de interação que o RCM referia, uma vez que a informação descrita era ambígua, ou a interação não refletia nenhuma ação a ser tomada. A menção destas interações nos RCM suscita dúvidas quanto à ação a adotar e à sua relevância clínica.

O cumprimento das orientações da CE foi baixo para a globalidade da amostra. A questão 1, referente à existência de dados *in vitro*, foi a questão com menos RCM aplicáveis (apenas um).

Relativamente às questões relacionadas com a existência de referência cruzada entre as secções 4.5 e 4.3, secção 4.5 e 4.4 e secção 4.5 e 4.2 ou 4.4, para interações cujo uso concomitante é contraindicado, não recomendado e com precaução, respectivamente, obteve um nível de cumprimento total bastante reduzido – 5/23 RCM com uso concomitante contraindicado, 3/34 RCM com uso concomitante não recomendado e 1/60 RCM com uso concomitante com precaução.

O critério referente ao mecanismo de interação também não consta na maioria dos RCM analisados, este critério teve cumprimento total apenas em 3/23 RCM com uso concomitante contraindicado, 4/34 RCM com uso concomitante não recomendado e 7/60 com uso concomitante com precaução.

O critério referente à existência de informação como manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC e/ou parâmetros laboratoriais, também teve um baixo grau de cumprimento, sendo que o cumprimento total ocorreu apenas em 5/23 RCM com uso concomitante contraindicado, 9/34 RCM com uso concomitante não recomendado e 21/60 RCM com uso concomitante com precaução

O critério referente à informação sobre populações especiais, teve um nível bastante baixo de cumprimento, uma vez que apenas 1/16 RCM teve cumprimento total.

Em média, a pontuação total normalizada foi baixa quer para os MNSRM (25,8%) quer para os MNSRM-EF (30,2%). Embora se tenha observado uma dispersão elevada das pontuações, a pontuação máxima obtida foi igual a 72,2%.

Assim, verifica-se que os resultados obtidos refletem um baixo nível de cumprimento dos critérios descritos nas normas da CE.

Durante a realização deste estudo foram detetados RCM cuja informação na secção 4.5 suscitava dificuldades na análise, apresentando-se em incumprimento das orientações da CE. Por exemplo, *no RCM 151* constava “4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação - Ver secção 4.4.”, o que contraria a recomendação de que toda a informação referente a interações deve constar na secção 4.5, sendo feita referência cruzada se necessário (European Commission, 2009). No outro extremo, detetaram-se RCM que constituíam bons exemplos, por se encontrarem estruturados de forma clara e objetiva:

- “4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associações contra-indicadas:

- Anticoagulantes, como a varfarina: os salicilatos em elevadas doses podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes (...)

Associações desaconselhadas:

- Dispositivos intra-uterinos: diminuição da eficácia dos dispositivos intra-uterinos

Associações que necessitam precauções especiais de utilização:

- *Antidiabéticos (insulina, sulfamidas hipoglicemiantes como por exemplo a clorpropamida): aumento do efeito hipoglicemiante com doses elevadas de ácido acetilsalicílico e deslocamento da sulfamida da sua ligação às proteínas plasmáticas. Prevenir o paciente e reforçar a autovigilância da glicemia.*” – RCM 5

Uma das orientações da CE que se optou por não avaliar dizia respeito à explicação em primeiro lugar sobre interações que afetam o uso do medicamento em questão. A sua operacionalização gerou inúmeras dúvidas, uma vez que o RCM nem sempre era claro sobre qual é o fármaco objeto da interação e o precipitante. Por outro lado, esta orientação conflituava por vezes com o critério “As interações vêm mencionadas pela ordem apresentada de seguida (1º contraindicações ao uso concomitante, 2º uso concomitante não recomendado e 3º outros)?”. Assim, esta orientação parece ser útil quando existe somente uma categoria de recomendação, noutras circunstâncias afigura-se difícil o seu cumprimento.

Discussão dos resultados em relação aos estudos publicados

Têm sido publicados vários estudos sobre avaliação da informação dos RCM europeus de medicamentos sujeitos a receita médica, incidindo, por exemplo, na informação sobre interações medicamentosas, descontaminação gastrointestinal em caso de sobredosagem, prescrição na população idosa, ajuste de dose na insuficiência renal e uso do medicamento na gravidez e aleitamento.

Bergk e colaboradores (2005) compararam a exaustividade e exatidão da informação sobre interações medicamentosas entre os RCM de medicamentos aprovados na Alemanha e fontes de informação de referência sobre esta temática (*DRUGDEX*, *Hansten/Horn’s Drug Interactions Analysis and Management*, *Stockley’s Drug Interactions*). Das 579 interações clinicamente relevantes identificadas, 16% estavam omissas e 51% tinham informação insuficiente no RCM, em comparação com estas fontes. As recomendações para gestão das interações estavam omissas ou diferiam das fontes de referência em 18% dos pares de substâncias. Os autores utilizaram dados de um estudo prévio para determinar o impacto dos défices de informação na prática; numa coorte de 4949 doentes em ambulatório cerca de 5% (224) seriam potencialmente

afetados se os profissionais de saúde utilizassem os RCM como única fonte de informação (Bergk, Haefeli, Gasse, Brenner, & Martin-Facklam, 2005).

Wall *et al.* (2009) avaliaram a concordância entre a informação sobre descontaminação gastrointestinal, descrita na secção 4.9 do RCM, e a informação descrita em orientações clínicas, para 258 medicamentos que atuam no sistema nervoso central aprovados no Reino Unido. Estes autores encontraram discrepâncias clinicamente relevantes entre a maioria dos RCM analisados (80,2%) e estas fontes de informação, concluindo que estas se deviam à omissão de tratamentos potencialmente efetivos e à inclusão de intervenções ineficazes e potencialmente perigosas (Wall, Bateman, & Waring, 2009).

Beers *et al.* (2013) avaliaram a informação necessária à prescrição adequada em pessoas idosas, numa amostra de 53 RCM de medicamentos aprovados por procedimento centralizado entre janeiro de 2008 e dezembro de 2010. Estes autores verificaram que 41% dos RCM não forneciam informações que deveriam ter sido incluídas, à luz das orientações da *International Conference on Harmonization guideline on geriatrics (ICH E7)*. Os autores concluíram que os RCM não fornecem as informações suficiente sobre a população idosa, suscitando dúvidas sobre se a informação disponível sobre eficácia e segurança se aplica a esta população (Beers, Egberts, Leufkens, & Jansen, 2013).

O estudo realizado por Salgado *et al.* (2013) teve como objetivo foi avaliar a relevância clínica das recomendações para o ajuste de dose em pessoas com insuficiência renal, numa amostra de 356 RCM aprovados por procedimento centralizado. Os autores verificaram que 13,8% dos RCM forneciam informação considerada fraca e 37,4% forneciam informação explícita, mas não relevantes. Apenas cerca de metade dos RCM estudados apresentavam informação explícita e relevante sobre o uso do medicamento na insuficiência renal. A maioria dos RCM (80%) não fornecia informação sobre o uso do medicamento em pessoas submetidas a hemodiálise. Assim, com este estudo conclui-se que os RCM apresentam vários défices de informação e contêm informação que não é relevante para a prática clínica tanto para as informações referentes ao ajuste de dose na insuficiência renal (Salgado, Arguello, Martinez-Martinez, Benrimoj, & Fernandez-Llimos, 2013).

Mais recentemente Arguello *et al.* (2015) determinaram a exaustividade e aplicabilidade da informação sobre uso de medicamentos na gravidez e lactação numa amostra de 534 RCM de medicamentos aprovados por procedimento centralizado. Estes autores verificaram a existência de défices na informação sobre esta temática. Por exemplo, as recomendações para uso do medicamento na gravidez e aleitamento eram ambíguas em 57.0% e 16.5% dos RCM, respetivamente; não era aconselhado o uso do medicamento nestas circunstâncias em 90% dos RCM, apesar de não existir informação que suportasse esta restrição (Arguello, Salgado, & Fernandez-Llimos, 2015).

O presente trabalho incide numa temática complementar às estudadas, avaliando a informação sobre interações medicamento-medimento em RCM de medicamentos não sujeitos a prescrição. Ainda assim os resultados corroboram a existência de oportunidades de melhoria na informação dos RCM. Foram identificados não apenas défices de informação, como descrição de interações sem qualquer recomendação ou ação a ser tomada e cuja relevância clínica é incerta e omissão de informação sobre o mecanismo da interação ou das suas manifestações, tendo sido também identificadas deficiências na forma como a informação estava organizada.

Pontos fortes e limitações do presente trabalho

Um dos pontos fortes deste estudo é contribuir para a avaliação da informação dos RCM através de uma temática que não parece ter ainda sido explorada: a informação sobre interações medicamentosas em RCM de medicamentos não sujeitos a prescrição.

Uma das principais limitações é o facto de a informação presente nos RCM ter sido analisada, na sua totalidade, apenas pela autora. O procedimento iterativo adotado visou minimizar erros e eventuais inconsistências. Ainda assim um procedimento mais robusto seria a extração independente da informação por dois investigadores, envolvendo, em caso de discordância, um terceiro. Esta abordagem oferece maior salvaguarda de fiabilidade em decisões que envolvem inevitavelmente subjetividade; foi adotada em alguns (Arguello *et al.*, 2015; Salgado *et al.*, 2013), mas não em todos os estudos citados na secção anterior.

Outra potencial limitação é o facto de nem todos os RCM terem sido analisados, sendo selecionado o RCM mais recente para cada substância ativa ou combinação de substâncias ativas com efeito sistémico. Um estudo realizado há cerca de 15 anos identificou inconsistências na informação entre várias marcas comerciais da mesma

substância ativa (Reggi *et al.*, 2003); é incerto o impacto que atualmente eventuais diferenças possam ter.

Implicações para a prática clínica e para a investigação

Apesar dos MNSRM serem considerados seguros tal não significa necessariamente ausência de risco, conforme ilustrado pelas mais de 150 interações com significado clínico identificadas neste estudo. Tal deve alertar os farmacêuticos comunitários para os riscos associados ao consumo deste tipo de medicamentos, promovendo a sua intervenção proativa no atendimento em automedicação, para detetar eventuais interações.

O farmacêutico assume como principal função a transmissão da informação adequada aos consumidores que procuram MNSRM, até mesmo quando estes os combinam com medicamentos de prescrição médica. O RCM é a base legal em termos de informação sobre o medicamento e é o suporte utilizado pelos farmacêuticos e outros profissionais de saúde para aconselhamento aos consumidores. Este estudo identificou deficiências várias na natureza e organização da informação sobre interações medicamentosas, tendo como referência as orientações da CE. Por exemplo, raramente existia referência cruzada entre a secção 4.5 e as respeitantes à posologia (4.2), contraindicações (4.3) e precauções e advertências (4.4). Esta prática pode dificultar o acesso à informação, culminando, no limite, na incapacidade em obter informação necessária para responder a questões sobre interações na prática. Na maior parte dos casos as interações não vinham descritas por ordem decrescente de gravidade. O facto de não haver uma organização coerente pode também dificultar o acesso à informação, bem como a leitura desta secção.

As orientações da CE preconizam que a secção 4.5 preste informação sobre a possibilidade de ocorrência de interações clinicamente relevantes, que resultem em recomendações ao uso do medicamento ao qual o RCM diz respeito, ou ao uso de outros medicamentos. A maioria das interações identificadas não resultavam em nenhuma recomendação ou ação, suscitando dúvidas quanto à sua relevância clínica. A presença desta informação pode inclusive ser interpretada como dizendo respeito a interações com significado clínico, originando gastos desnecessários de tempo a consultar fontes de informação adicionais ou aconselhamento incorreto por parte do farmacêutico, caso se baseie apenas no RCM.

No que concerne às recomendações “uso concomitante contraindicado” e “uso concomitante não recomendado” foram frequentemente utilizados termos alternativos, como: não associar, utilizar outra substância em vez de, não usar, não tomar, deve ser evitada, não devem ser combinados, evitar toda a administração simultânea, entre outros. A falta de harmonização dificulta a interpretação das interações descritas, podendo também originar aconselhamento incorreto por parte do farmacêutico.

Em resumo, as deficiências na natureza e organização da informação sobre interações medicamentosas pode limitar a utilidade do RCM enquanto fonte de informação para apoio à decisão na prática clínica. Por outro lado, o RCM serve de base para a redação do FI, que acompanha todos os medicamentos e ao qual o consumidor recorre se tiver dúvidas sobre o medicamento. Assim, deficiências na natureza e organização da informação sobre interações medicamentosas no RCM podem também limitar a capacidade do consumidor evitar ou gerir interações medicamentosas com base neste documento.

Estudos futuros devem explorar a utilidade da informação contida nos RCM sobre interações medicamentosas, bem como avaliar a opinião dos farmacêuticos sobre este documento.

V – Bibliografia

- Amaral, M., Lages, A., Sousa, L., Almeida, L., Santos, M. J., Dias, M., ... Pereira, C. (2014). Automedicação em jovens adultos da região centro de Portugal. *Millenium*, 47, 97–109. Retrieved from <http://www.ipv.pt/millenium/Millenium47/9.pdf>
- Arguello, B., Salgado, T. M., & Fernandez-Llimos, F. (2015). Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 537–44. <http://doi.org/10.1111/bcp.12515>
- Aronson, J. K. (2004). Classifying drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology Br J Clin Pharmacol*, 584, 343–344. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02244.x>
- Asseray, N., Ballereau, F., Trombert-Paviot, B., Bouget, J., Foucher, N., Renaud, B., ... Queneau, P. (2013). Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: a cross-sectional multicentre survey in emergency departments. *Drug Safety*, 36(12), 1159–68. <http://doi.org/10.1007/s40264-013-0114-y>
- Beers, E., Egberts, T. C. G., Leufkens, H. G. M., & Jansen, P. A. F. (2013). Information for Adequate Prescribing to Older Patients. *Drugs & Aging*, 30(4), 255–262. <http://doi.org/10.1007/s40266-013-0059-y>
- Bennadi, D. (2014). Self-medication: A current challenge. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. <http://doi.org/10.4103/0976-0105.128253>
- Bergk, V., Haefeli, W. E., Gasse, C., Brenner, H., & Martin-Facklam, M. (2005). Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: A comparison with evidence from the literature. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 61(5–6), 327–335. <http://doi.org/10.1007/s00228-005-0943-4>
- Bortolon, P. C. (2008). Análise do perfil de automedicação em mulheres idosas brasileiras. *Ciencia & Saude Coletiva*, 13(4), 1219–1226.
- Cruz, P. S., Caramona, M., & Guerreiro, M. P. (2015). Uma Reflexão Sobre a Automedicação E Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica Em Portugal. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 7. Retrieved from <http://farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/2>
- Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. (2013). *Diário Da República*, 1.a série—N.º 171—5 de Setembro de 2013.

- Decreto-Lei nº 134/2005, de 16 de agosto. (2005). *INFARMED - Gabinete Jurídico E Contencioso*.
- Deliberação nº 25/CD/2015. (2015). *INFARMED*.
- Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho. (2007). *INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso*.
- EMA. (2009). Section 4.5: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction. *SmPC Advisory Group*.
- Estatuto do Medicamento. (2006). Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto.
- European Commision. (2009). A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC), 2(September 2009), 7/29. <http://doi.org/10.1093/rpd/ncr264>
- Fernandes, A., Palma, L., Frazão, F., & Monteiro, C. (2010). Medicamentos não sujeitos a receita médica -razões mais frequentes de seu uso. *Revista Lusófona de Ciências E Tecnologia Da Saúde*, 1(7), 47–55. Retrieved from <http://revistas.ulusofona.pt/index.php/revistasaude>
- Fingleton, N. A., Watson, M. C., Duncan, E. M., & Matheson, C. (2016). Non-prescription medicine misuse, abuse and dependence: a cross-sectional survey of the UK general population. *Journal of Public Health*.
- Gavronski, M., & Volmer, D. (2014). Safety concerns in simultaneous use of prescription and “over-the-counter” medicines- results of patient survey in Estonia. *SpringerPlus*, 3, 143. <http://doi.org/10.1186/2193-1801-3-143>
- Gonçalves, E., Marcelo, A., Vilão, S., Silva, J. A. da, & Martins, A. P. (2016). Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia em Portugal. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 8(2), 39–50. Retrieved from <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/117>
- Hoefler, R., & Wannmacher, L. (2010). Interações de Medicamentos. *Brasília: Ministério Da Saúde*, 1–14.
- Indermitte, J., Reber, D., Beutler, M., Bruppacher, R., & Hersberger, K. E. (2007). Prevalence and patient awareness of selected potential drug interactions with self-medication. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 32(2), 149–159. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00809.x>

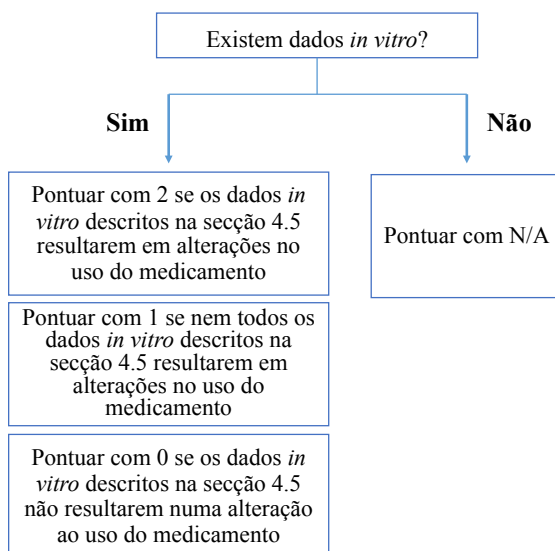
- Infarmed. (2016). Monitorização trimestral das Vendas de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das Farmácias de janeiro - junho de 2016. Retrieved from http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2015/MNSRM_201503.pdf
- INFARMED. (2016). Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa. Retrieved April 1, 2017, from http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
- Jain, S., Malvi, R., & Purviya, J. K. (2011). Concept of Self Medication: A Review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 2(3), 831–836.
- Kawano, D. F., Régis, L., Pereira, L., Ueta, J. M., & De Freitas, O. (2006). Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian*.
- Kloosterboer, S. M., Mcguire, T., Deckx, L., Moses, G., Verheij, T., & Van Driel, M. (2015). Self-medication for cough and the common cold: information needs of consumers. *The Royal Australian College of General Practitioners*, 44(7). Retrieved from http://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2015/July/July_Research-Van-Driel.pdf
- Monteiro, C., Marques, F. B., & Ribeiro, C. F. (2007). Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Revista Portuguesa de Medicina Geral E Familiar*, 23(1), 63–73.
- Okuno, F., Cintra, R., Vancini-Campanharo, C., & Batista, R. (2013). Drug interaction in the emergency service Interação medicamentosa no serviço de emergência. *Einstein*, 11(11), 462–6.
- Olesen, C., Harbig, P., Barat, I., & Damsgaard, E. M. (2013). Absence of “over-the-counter” medicinal products in on-line prescription records: a risk factor of overlooking interactions in the elderly. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 22, 145–150. <http://doi.org/10.1002/pds>
- Ordem dos Farmacêuticos. (2009). Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. *Conselho Nacional Da Qualidade*, (3), 20–27.

- Reggi, V., Balocco-Mattavelli, R., Bonati, M., Breton, I., Figueras, A., Jambert, E., ... Group, on behalf of T. I. C. S. O. D. I. (ICSODI) C. (2003). Prescribing information in 26 countries: a comparative study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(4), 263–270. <http://doi.org/10.1007/s00228-003-0607-1>
- Ruiz, M. E. (2010). Risks of self-medication practices. *Current Drug Safety*, 5(4), 315–323. <http://doi.org/10.2174/157488610792245966>
- Salgado, T. M., Arguello, B., Martinez-Martinez, F., Benrimoj, S. I., & Fernandez-Llimos, F. (2013). Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(11), 1973–9. <http://doi.org/10.1007/s00228-013-1560-2>
- Schmiedl, S., Rottenkolber, M., Hasford, J., Rottenkolber, D., Farker, K., Drewelow, B., ... Th?rmann, P. (2014). Self-Medication with Over-the-Counter and Prescribed Drugs Causing Adverse-Drug-Reaction-Related Hospital Admissions: Results of a Prospective, Long-Term Multi-Centre Study. *Drug Safety*, 1–11. <http://doi.org/10.1007/s40264-014-0141-3>
- Sclar, D. A., Robison, L. M., & Skaer, T. L. (1996). Pharmacy consultation and over-the-counter medication purchasing outcomes. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 21(3), 177–184.
- Sihvo, S., Klaukka, T., Martikainen, J., & Hemminki, E. (2000). Frequency of daily over-the-counter drug use and potential clinically significant over-the-counter-prescription drug interactions in the Finnish adult population. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56(6–7), 495–499.
- Silva, E., Naves, J., & Vidal, J. (2008). O papel do farmacêutico comunitário no aconselhamento ao paciente. *Centro Brasileiro de Informação Sobre Medicamentos*.
- Wall, A. J. B., Bateman, D. N., & Waring, W. S. (2009). Variability in the quality of overdose advice in Summary of Product Characteristics (SPC) documents: Gut decontamination recommendations for CNS drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 67(1), 83–87. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03322.x>
- World Health Organization. (2000). Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for use in Self-Medication. *Obstetrics and Gynecology*. [http://doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00239-X](http://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00239-X)
- World Health Organization. (1998). The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication. *WHO*.

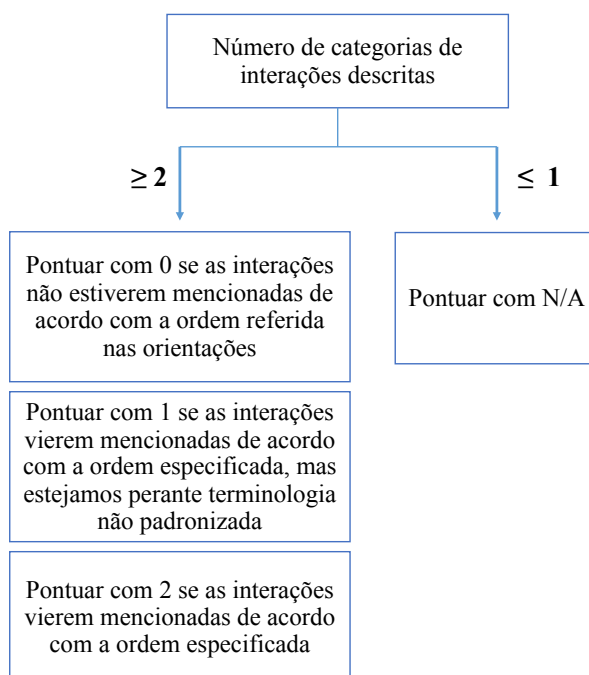
Yoon, S. L., & Schaffer, S. D. (2006). Herbal, Prescribed, and Over-the-Counter Drug Use in Older Women: Prevalence of Drug Interactions. *Geriatric Nursing*, 27(2), 118–129. <http://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2006.02.014>

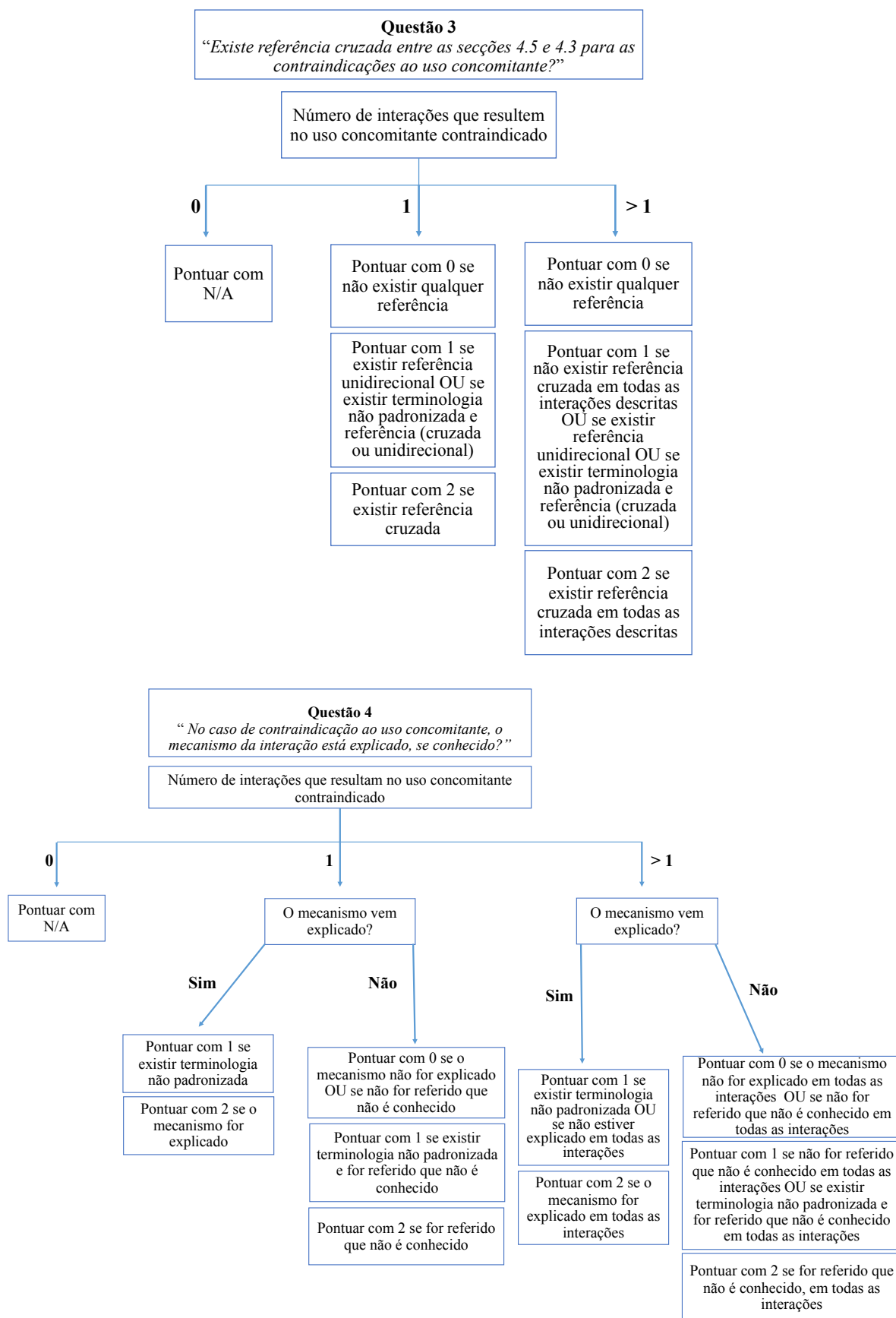
Anexo 1: Operacionalização das orientações da CE respeitantes à secção 4.5 do RCM

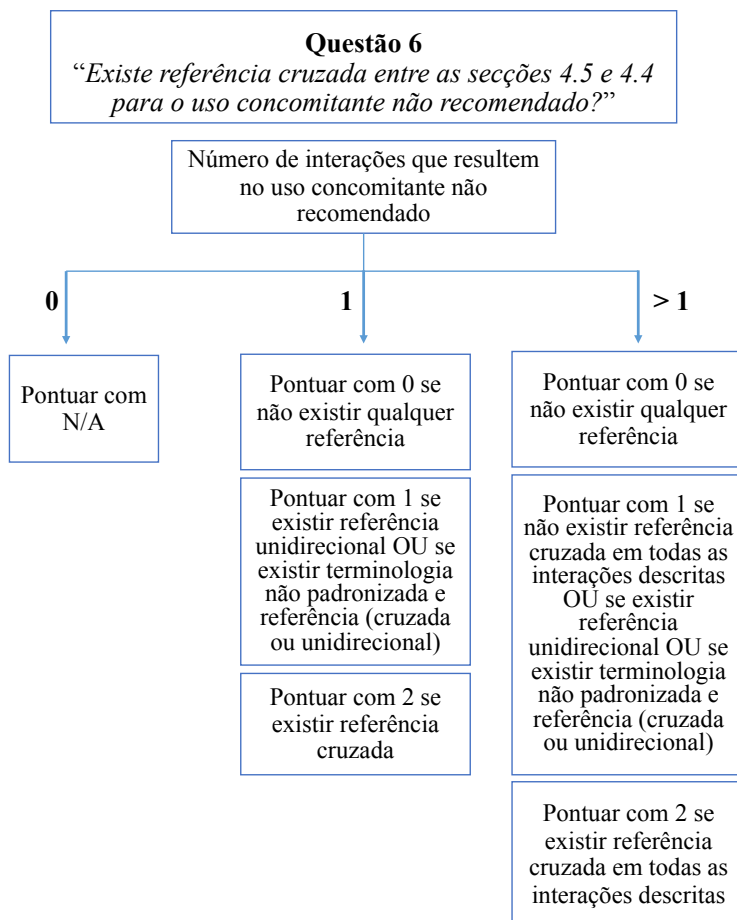
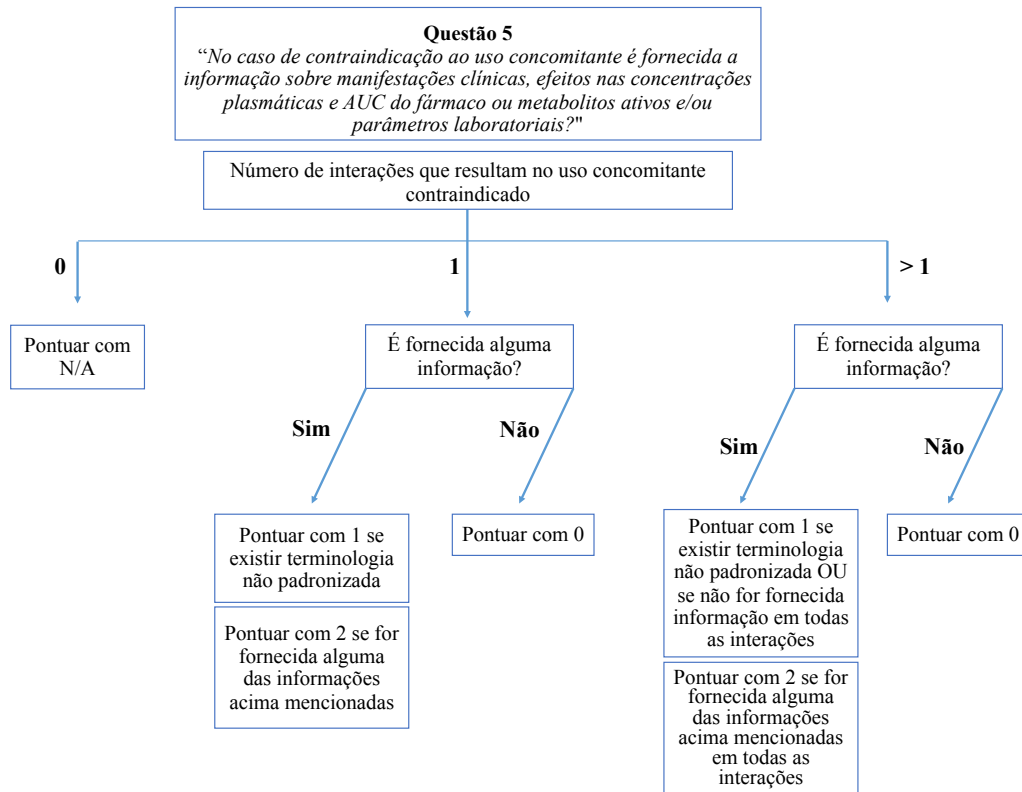
Questão 1
“Os dados *in vitro* apresentados na secção 4.5 resultam em alterações ao uso do medicamento?”



Questão 2
“As interações vêm mencionadas pela ordem apresentada de seguida (1º contra-indicações, 2º uso concomitante não recomendado e 3º outros)?”







Avaliação da informação sobre interações de medicamentos não sujeitos a receita médica nos resumos das características dos medicamentos

